

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. H.-B. Wuermeling

Polymorphismus der Serumparaoxonase bei einem jugoslawischen Kollektiv

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Otto Strößenreuther
aus Bamberg

1903



Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. H.-B. Wuermeling

Polymorphismus der Serumparaoxonase bei einem jugoslawischen Kollektiv

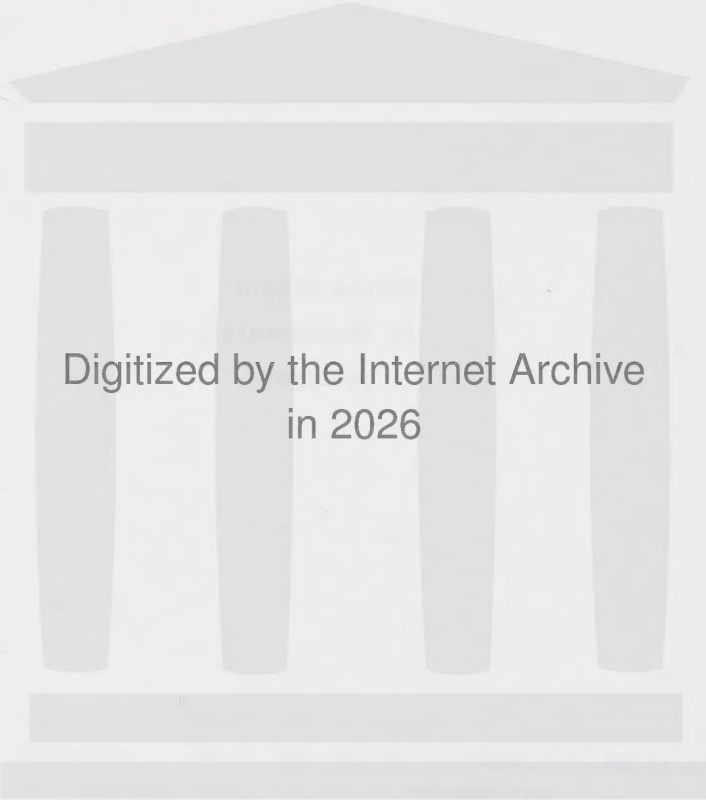
Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Otto Strößenreuther
aus Bamberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf
Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt
Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling
Tag der mündlichen Prüfung: 04.06.1984

Meinen Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546206_0044

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. <u>EINLEITUNG</u>	5
II. <u>PROBLEMSTELLUNG</u>	20
III. <u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE</u>	21
1. Probanden	21
2. Gewinnung und Aufbewahrung der Seren	23
3. Transport und Lagerung der Serumproben bis zur Messung	23
4. Messung der Paraoxonaseaktivität	24
5. Tabellarische Darstellung der Ergebnisse	28
IV. <u>STATISTISCHE AUSWERTUNG DER MESSWERTE</u>	33
1. Erfassung der Daten	33
a. Beschreibung der verwendeten Unter- programme des Programmpakets STATSYS	33
2. Auswertung der Daten und Darstellung der Ergebnisse	34
a. Tabellarische Zusammenstellung der Ver- teilungsparameter der Paraoxonaseaktivität	34
b. Altersverteilung der Probanden	35
c. Graphische Darstellung der erhaltenen Paraoxonaseaktivität	39

d. Prüfung auf eine Geschlechtsabhängig- keit der Paraoxonaseaktivität	43
e. Korrelationsuntersuchung zwischen Pro- bandenalter und Paraoxonaseaktivität	44

V. <u>DISKUSSION</u>	48
----------------------	----

VI. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	52
----------------------------	----

VII. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	53
----------------------------------	----

I. EINLEITUNG

Unter den Organophosphaten (Alkylphosphaten) nimmt das unter der Bezeichnung Parathion (E 605) laufende O,O-Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-thiophosphat eine wichtige Stellung ein, seit G. SCHRADER 1944 die insektiziden Eigenschaften dieser Verbindung entdeckte. E 605 fand daher als Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel in der Land- und Forstwirtschaft eine weltweite Verbreitung.

Die genaue Wirkungsweise der Phosphorsäureester im Organismus wurde von GROB 1947 aufgedeckt. Danach kommt es im Körper zu einer Inaktivierung der Cholinesterasen durch die im allgemeinen irreversible Bindung (Phosphorylierung) mit den Phosphorsäureestern, was eine Anhäufung von freiem Acetylcholin im Gewebe und Blut zur Folge hat und das zum Erlöschen lebenswichtiger cholinergischer Erregungsvorgänge führt.

Nach den Arbeiten von NEAL (1971) sowie POORE und NEAL (1972) besteht nun die eigentliche Toxizität des Parathion (E 605) in seiner Umwandlung (Oxidation) im Organismus durch Mikrosomenfermente zu dem Sauerstoffanalogon Paraoxon (E 600) bzw. O,O-Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-phosphat, was also erst als der eigentliche Cholinesteraseinhibitor anzusehen ist. Diese Vorgänge spielen sich, wie man heute weiß, beim Warmblüter sicher zu einem erheblichen Teil in der Leber ab.



Klinisch gesehen kommt es dabei zu einem muskarin- und nikotinähnlichem Vergiftungsbild (MÖSCHLIN 1972).

Die bis heute bekannten Umsetzungen von Parathion im Stoffwechsel des Warmblüters sind in der folgenden Abb. 1 wiedergegeben.

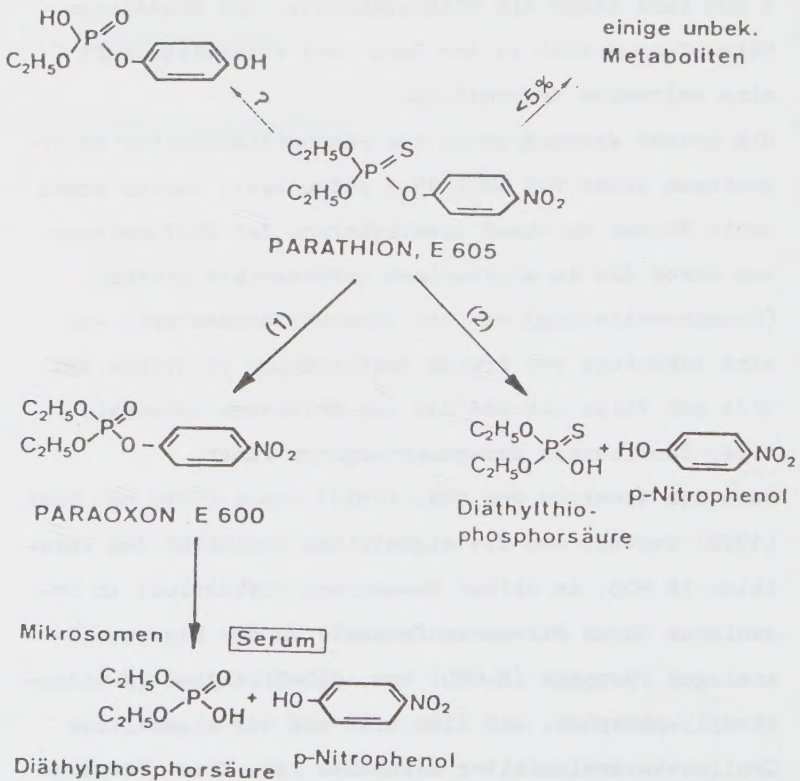


Abb. 1: Stoffwechsel von Parathion im Warmblüter

Schon ALDRIDGE (1953 a) gelang der Nachweis von Esterasen im Serum verschiedener Tierarten und beim Menschen, wobei er zwei Typen (A- und B-Esterasen) unterschied. Die A-Esterasen erwiesen sich dabei als nicht hemmbar durch Paraoxon, während die B-Esterasen empfindlich gegen Paraoxon waren.

In einer weiteren Untersuchung fand ALDRIDGE (1953 b) dann ein Paraoxon-hydrolysierendes Enzym im Serum vieler Warmblüter, das sich als identisch mit der A-Esterase herausstellte und seither unter der Bezeichnung "Paraoxonase" in der einschlägigen Literatur zu finden ist.

Dieses Untersuchungsergebnis wurde auch durch die Arbeiten von AUGUSTINSSON und HEIMBÜRGER (1954) und von FRIEDBERG und ERDMANN (1959) bestätigt, die ebenfalls ein Enzym im Serum verschiedener Tierarten und beim Menschen nachweisen konnten, das in der Lage war, organische Phosphorverbindungen und speziell Paraoxon zu hydrolysieren. Sie verwendeten jedoch für dieses Enzym die Bezeichnung "Phosphorylphosphatase".

Aus den Arbeiten von MAIN (1960 a, b), der den Versuch machte, Paraoxonase aus Schafsserum möglichst rein darzustellen, was ihm zu 80-95% gelang, geht unter anderem auch hervor, daß Paraoxonase ein Enzym mit hoher Substratspezifität sein muß, da bei den Versuchen Phenylacetat im Gegensatz zu Paraoxon nicht hydrolysiert wurde. Als Molekulargewicht der Paraoxonase ermittelte er 35000 bis 50000.

KRISCH (1968) zeigte in seiner Arbeit, daß menschliches Serum Paraoxon in einer 10^{-4} molaren Konzentration enzymatisch spaltet, und daß das pH- Optimum der Reaktion im alkalischen Bereich zwischen 11,0 und 11,6 liegt. Hinsichtlich der Paraoxon spaltenden Aktivität des Serums unterschied er zwei sich überlagernde Gruppen von Normalpersonen. Als Ursache vermutete er einen genetisch bedingten Quantitätsunterschied des Enzyms. Die Zuordnung einer Versuchsperson zu einer der beiden Gruppen erwies sich jedoch wegen des großen Überlappungsbereiches zwischen beiden Gruppen als sehr schwierig.

GELDMACHER -v.MALLINCKRODT et al. (1969) fanden, daß nach Inkubation von menschlichen Serumproben mit Paraoxon in $3,2 \times 10^{-8}$ molarer Konzentration sich unterschiedliche Grade von Restaktivitäten der Cholinesterase ergaben. In einem Histogramm dargestellt, konnten drei Personengruppen unterschieden werden, und zwar eine mit niedriger, eine mit mittlerer und eine mit hoher Cholinesterase-Restaktivität.

Durch vergleichende Untersuchungen, wobei einmal mit der Anti-ChE- Technik die Serumcholinesterase- Restaktivität nach Inkubation mit Paraoxon gemessen wurde und zum anderen nach der Methode von KRISCH (1968) die Aktivität der Serumparaoxonase spektrophotometrisch ermittelt wurde, konnte mit dem hochsignifikanten Korrelationskoeffizienten von $r = +0,86$ die Vermutung, daß einer hohen Cholinesterase-Restaktivität eine hohe Paraoxonaseaktivität entspricht, bewiesen werden (GELDMACHER -v. MALLINCKRODT et al., 1972).

Familienuntersuchungen von GELDMACHER -v. MALLINCKRODT et al. (1973) ergaben Hinweise auf eine genetische Festlegung des Paraoxonasetypus und auf ein einfaches Zwei-Allele-Modell mit intermediärem Erbgang.

Auch die Arbeiten von ZECH und ZÜRCHER (1974) stützen diesen Polymorphismus des Enzyms.

Die Aktivitätsmessungen nach der Anti-ChE- Technik an einem umfangreichen westdeutschen Kollektiv (799 Messungen) bestätigten die früher gefundene trimodale Verteilung der Serumparaoxonaseaktivität signifikant, wie aus Abb. 2 hervorgeht (DUMBACH 1976; GELDMACHER -v. MALLINCKRODT und DUMBACH 1979).

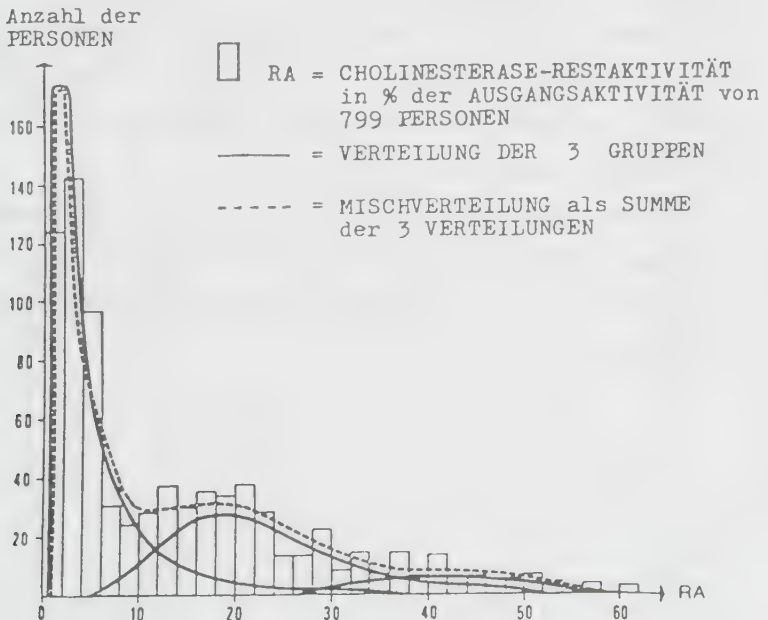


Abb. 2: Verteilung der Cholinesterase-Restaktivität bei 799 Westdeutschen (nach DUMBACH 1976)

In Abb. 3 ist die Verteilung der Paraoxonaseaktivität von 180 Westdeutschen, wobei die Aktivitätsmessung nach der spektrophotometrischen Methode nach KRISCH (1968) erfolgte, zu sehen.

PLAYFER et al. (1976) konnten diese Ergebnisse durch die Untersuchung eines britischen Probandenkollektivs bestätigen (siehe Abb. 4).

Auch durch die Aktivitätsmessungen bei 169 Spaniern und ihre Sichtbarmachung in einem Histogramm (Abb. 5) wurden die vorgenannten Verteilungen der anderen europäischen Probandengruppen bestätigt (LOIKA 1982).

Bei der Untersuchung durch PLAYFER et al. (1976) an anderen ethnischen Gruppen zeigten sich allerdings, außer bei einem indischen Kollektiv (Abb. 6), keine ähnlichen Verteilungskurven, so daß an das Vorhandensein weiterer Allele gedacht werden muß (Abb. 7-10).

Diese Vermutung wurde auch schon von OMURO (1980) ausgesprochen, der ein großes japanisches Kollektiv untersuchte und ebenfalls keine bi- bzw. trimodale Aktivitätsverteilung fand (Abb. 11).

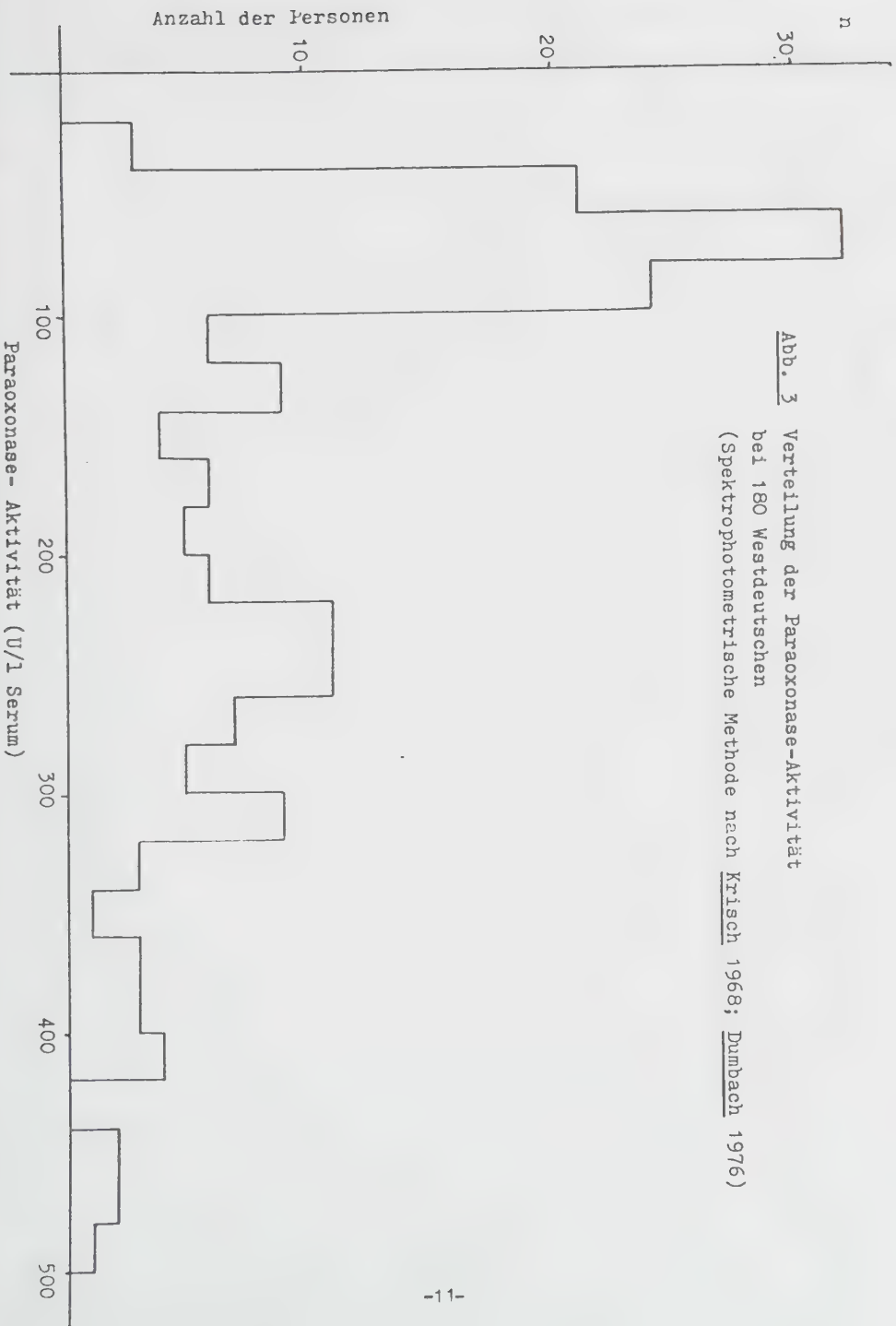
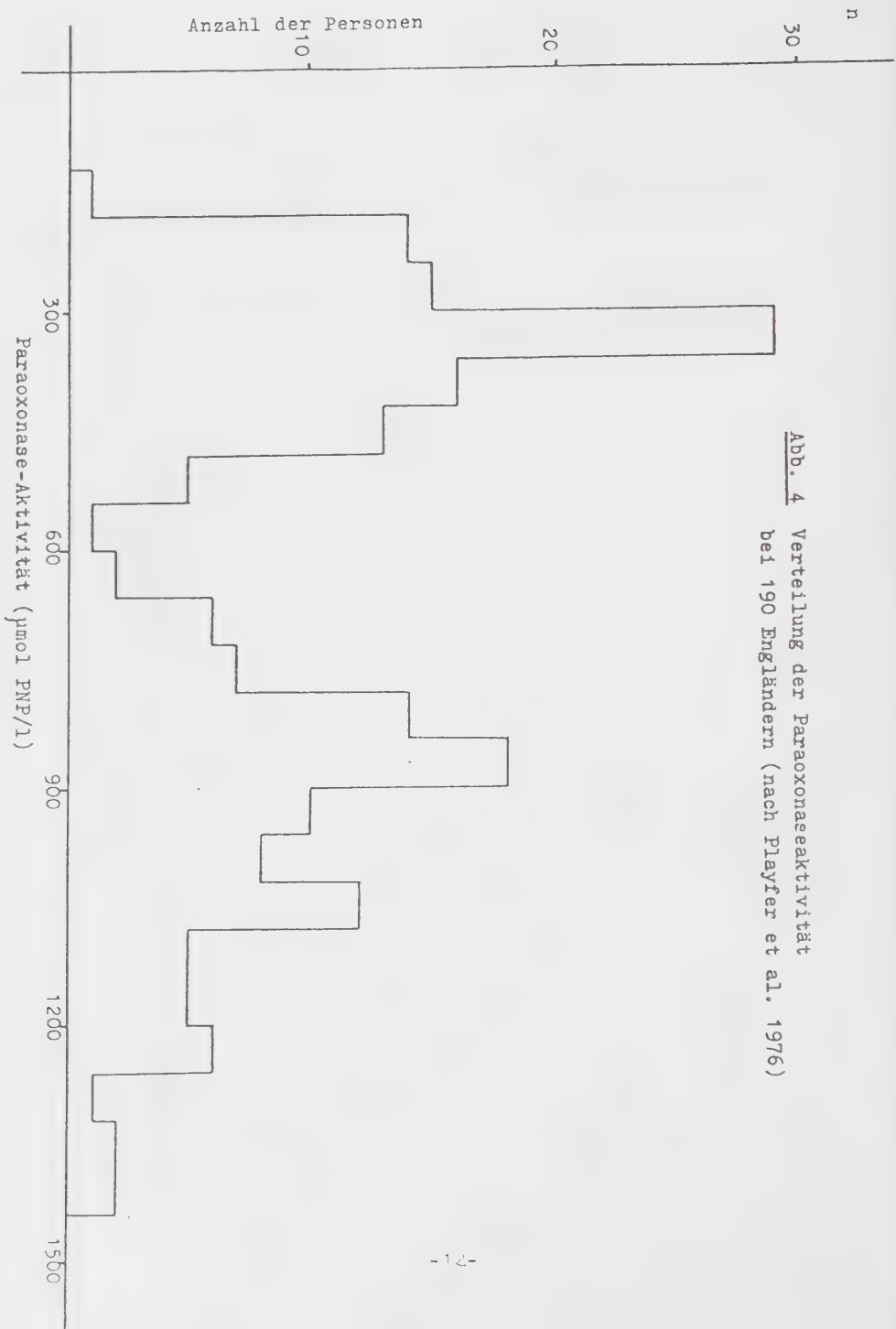


Abb. 3 Verteilung der Paraoxonase-Aktivität
bei 180 Westdeutschen
(Spektrophotometrische Methode nach Krisch 1968; Dumbach 1976)



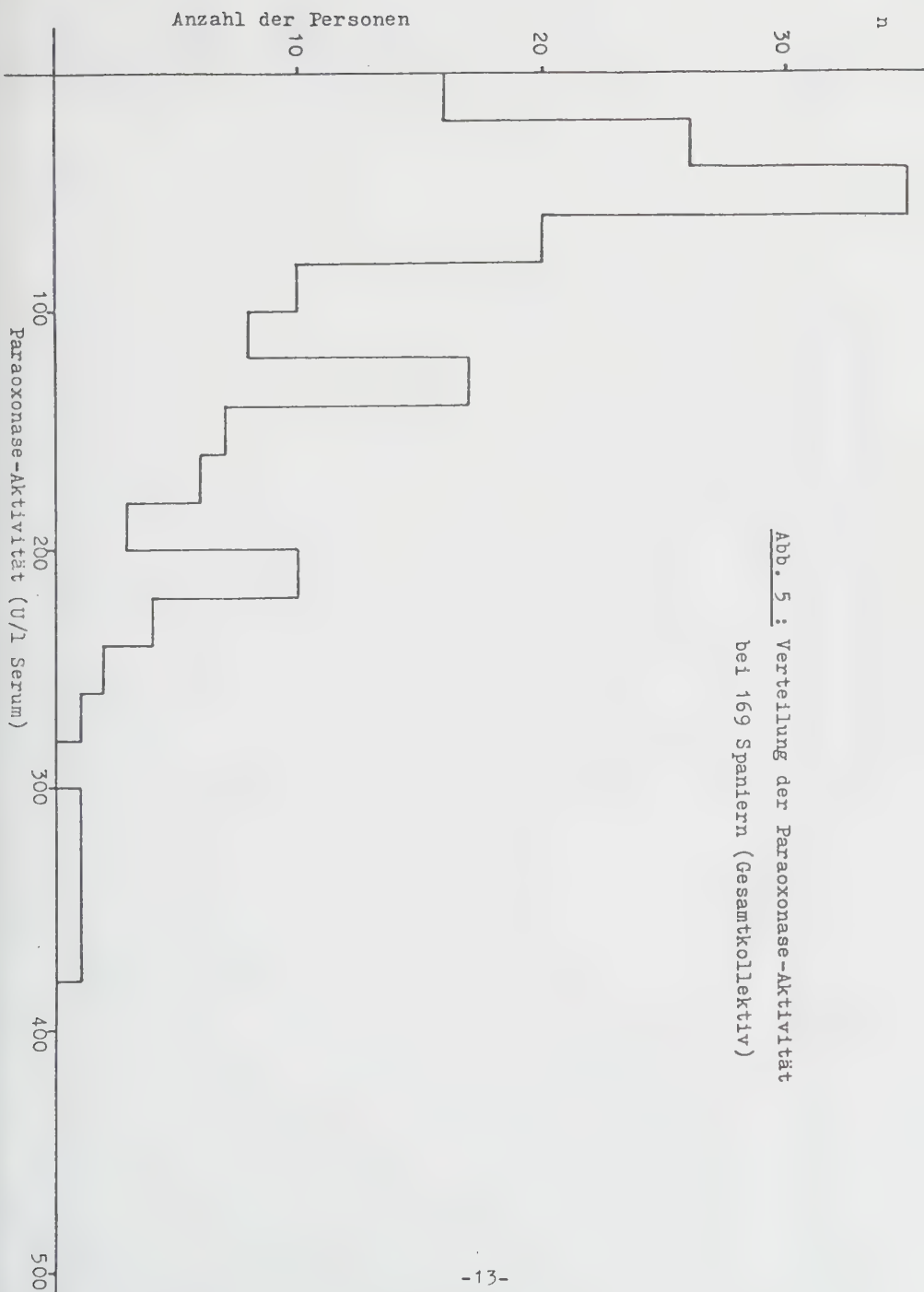
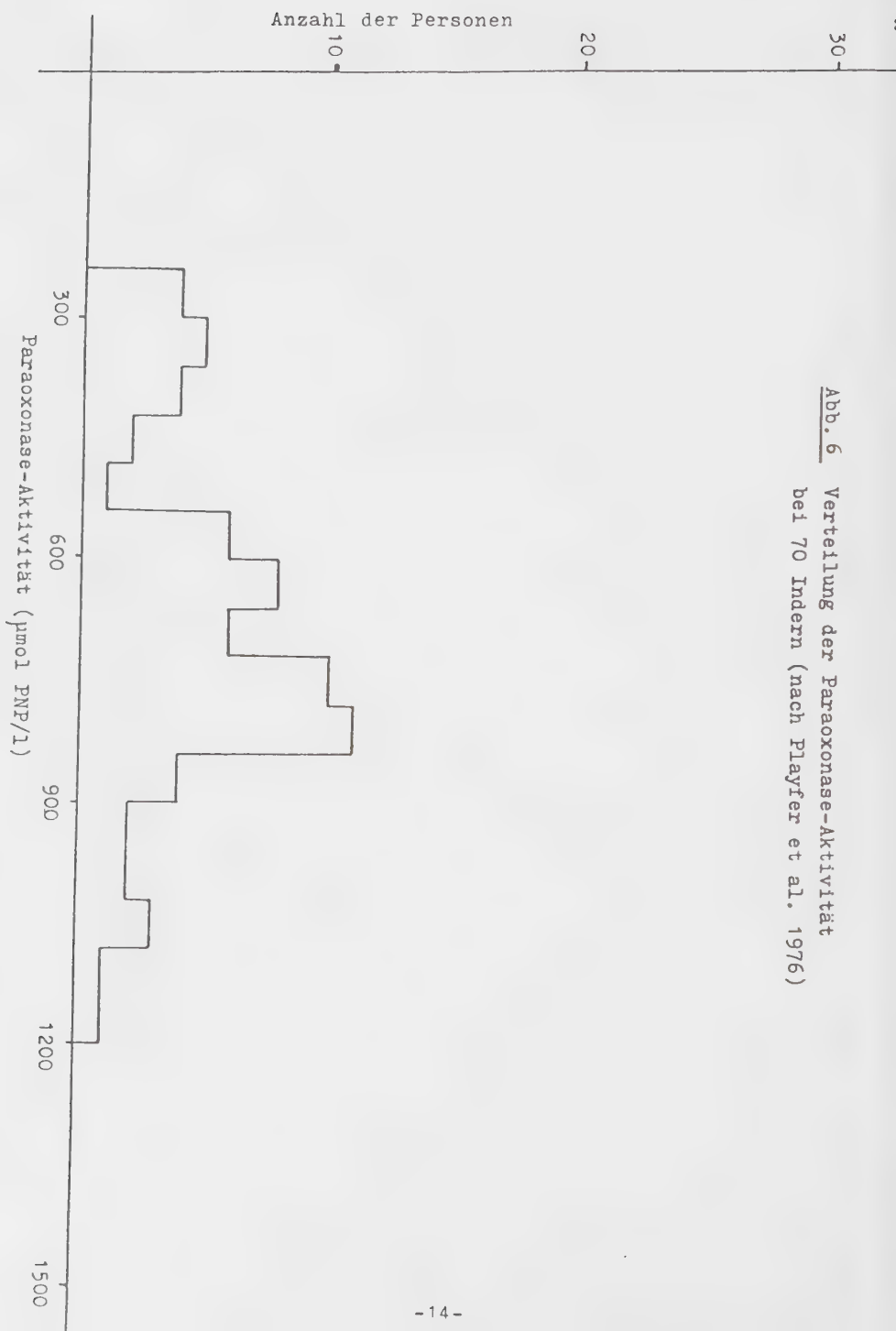


Abb. 5 : Verteilung der Paraoxonase-Aktivität
bei 169 Spaniern (Gesamtkollektiv)

Abb. 6 Verteilung der Paraoxonase-Aktivität
bei 70 Indern (nach Playfer et al. 1976)



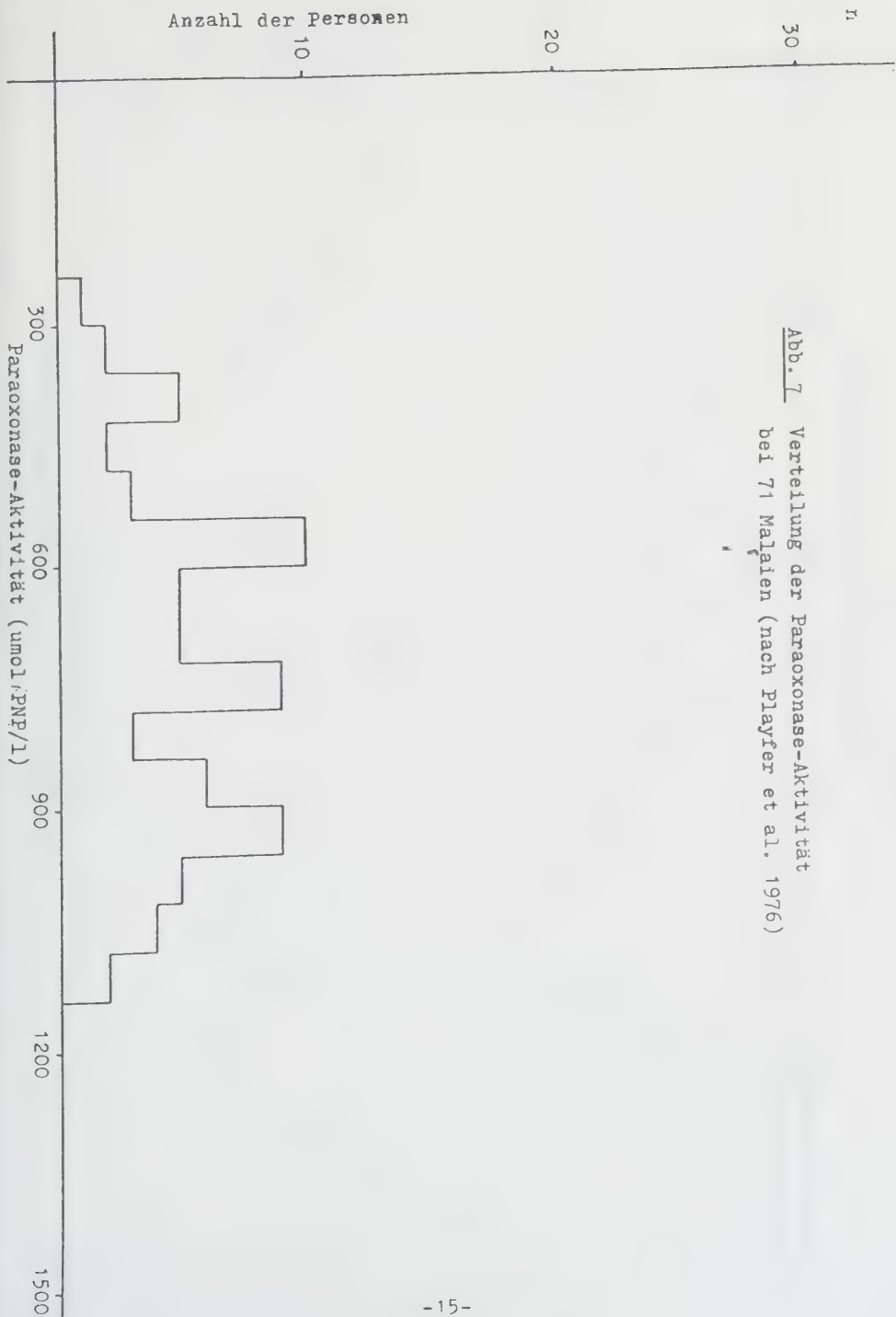
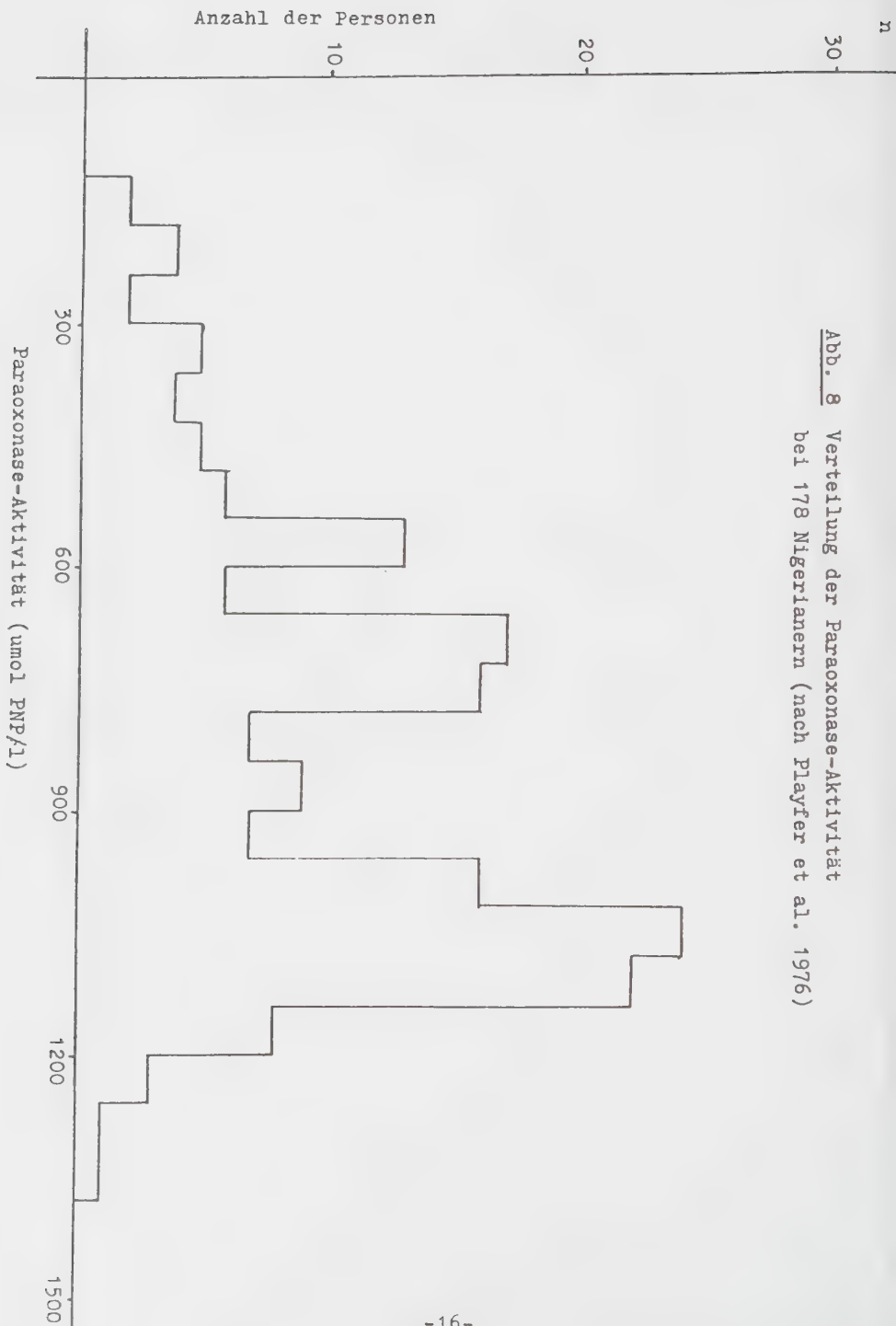


Abb. 8 Verteilung der Paraoxonase-Aktivität
bei 178 Nigern (nach Playfer et al. 1976)



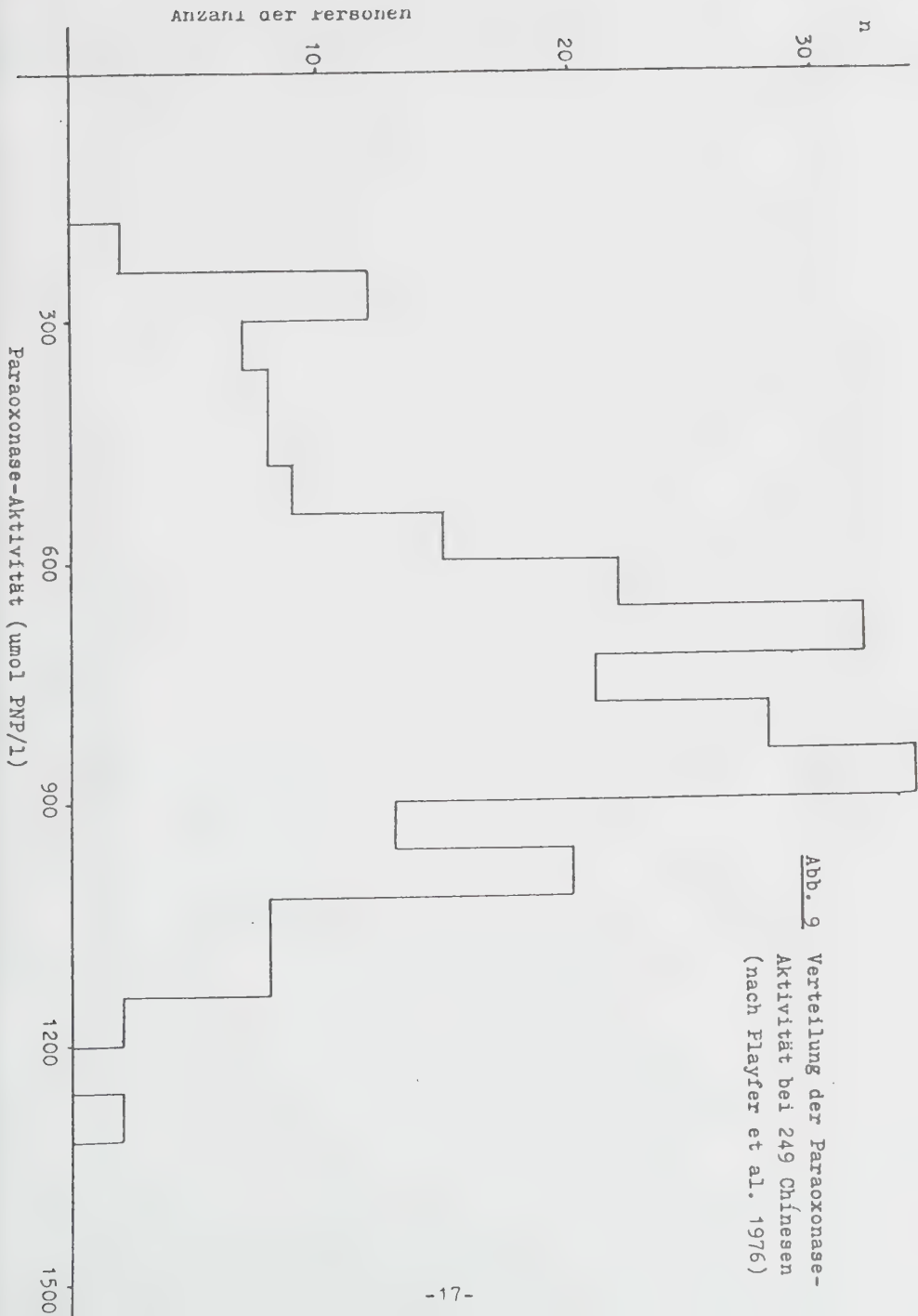
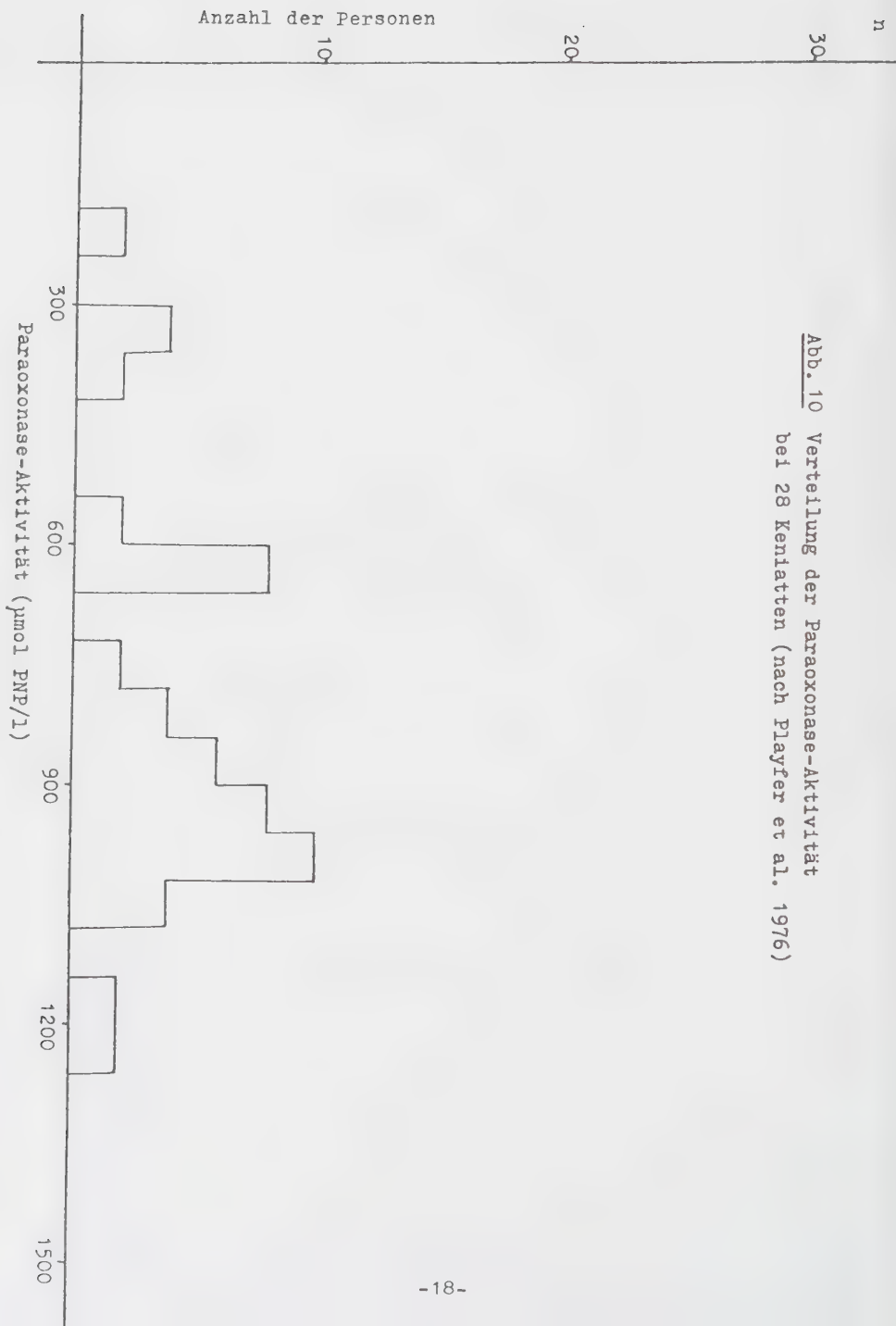
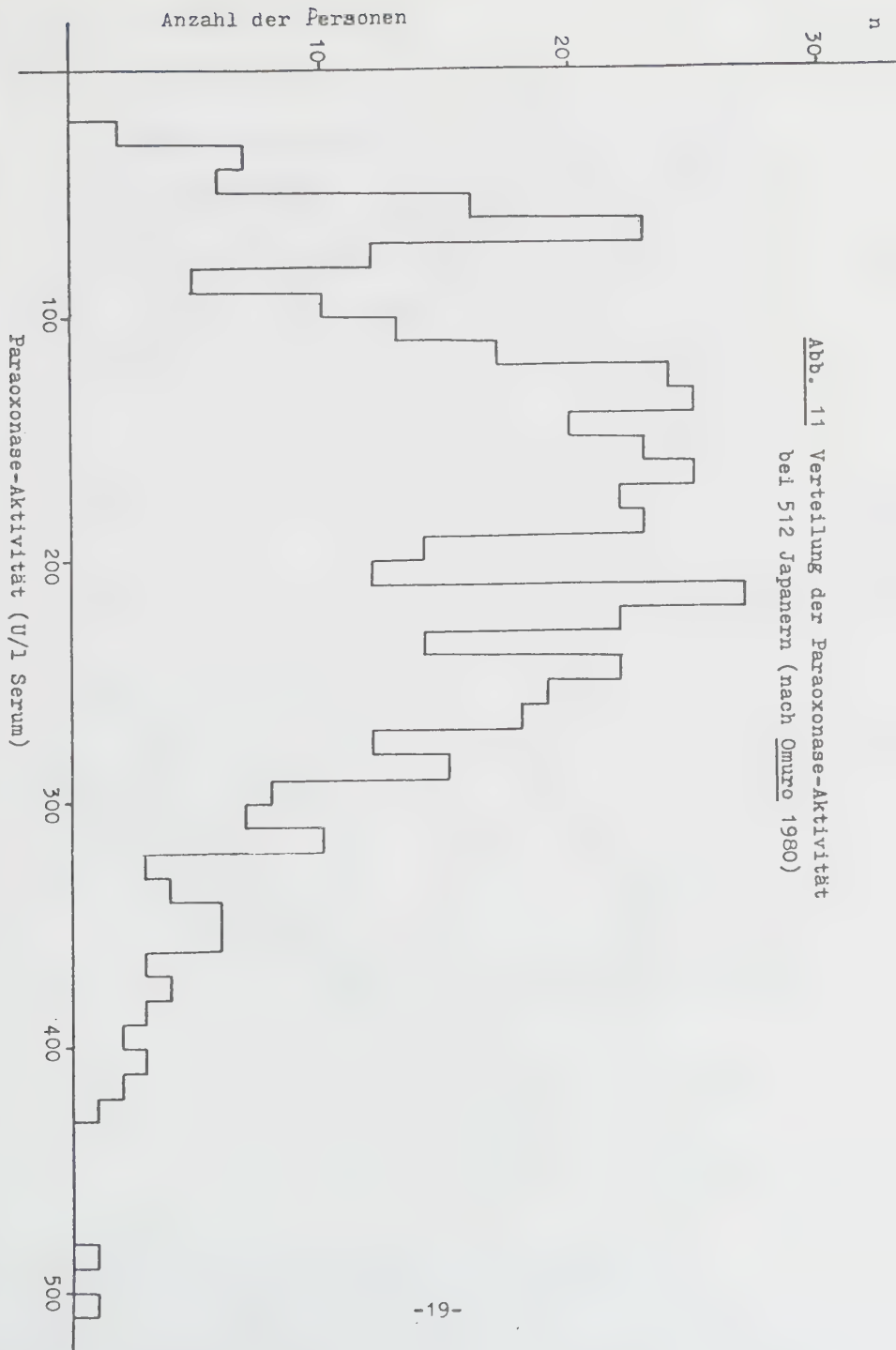


Abb. 9 Verteilung der Paraoxonase-Aktivität bei 249 Chinesen (nach Playfer et al. 1976)

Abb. 10 Verteilung der Paraoxonase-Aktivität
bei 28 Keniatten (nach Playfer et al. 1976)





II. PROBLEMSTELLUNG

Zur weiteren Klärung der Frage, ob eine bimodale, trimodale oder andersartige Aktivitätsverteilung der Serumparaoxonase bei verschiedenen ethnischen Volksgruppen anzunehmen sei, sollte durch die vorliegende Arbeit über ein jugoslawisches Kollektiv beigetragen werden. Bewohner dieses europäischen Landes sind bisher noch keiner Untersuchung über die Paraoxonase-Aktivität unterzogen worden.

Diese schien auch deshalb reizvoll, da Jugoslawien gemeinhin als Vielvölkerstaat gilt, aber dennoch recht homogene Bevölkerungsbestandteile aufweist.

Zu untersuchen war also, ob die Ergebnisse der Arbeiten von GELDMACHER -v.MALLINCKRODT et al. (1973) und von PLAYFER et al. (1976) auf dieses jugoslawische Kollektiv übertragen werden können oder ob sich gegebenenfalls eine andersartige Aktivitätsverteilung ermitteln läßt. Außerdem sollte eine eventuelle Abhängigkeit der Paraoxonaseaktivität vom Alter bzw. Geschlecht der Probanden geprüft werden. Zur Messung der Paraoxonaseaktivität wurde das Meßverfahren von KRISCH (1968) angewendet, bei dem das p-Nitrophenol, welches im Serum nach Zugabe von Paraoxon abgespalten wird, spektrophotometrisch gemessen wird.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE

1. Probanden

Bei den Probanden handelte es sich um 154 nicht blutsverwandte jugoslawische Einzelpersonen im Alter von 17 bis 55 Jahren. Das untersuchte Kollektiv setzte sich aus 88 Männern und 66 Frauen zusammen, welche in und um Ljubljana, der Hauptstadt der Teilrepublik Slowenien, beheimatet waren.

Abbildung 12 zeigt die geographische Lage Jugoslawiens bzw. seiner Teilrepublik Slowenien.



Abb. 12 : Geographische Lage Jugoslawiens bzw.
der Teilrepublik Slowenien

Den Untersuchungen von ROSENBAUER (Diss. in Vorb.) zufolge ist die Bevölkerung Sloweniens, im Gegensatz zu den meisten anderen Teilrepubliken Jugoslawiens, in ethnischer Hinsicht von außerordentlich homogener Struktur und läßt sich zum größten Teil mit großer Sicherheit der dinariden Rasse, einer von elf zur europäischen Großrasse zählenden Rassen, zuordnen (Abb. 13).

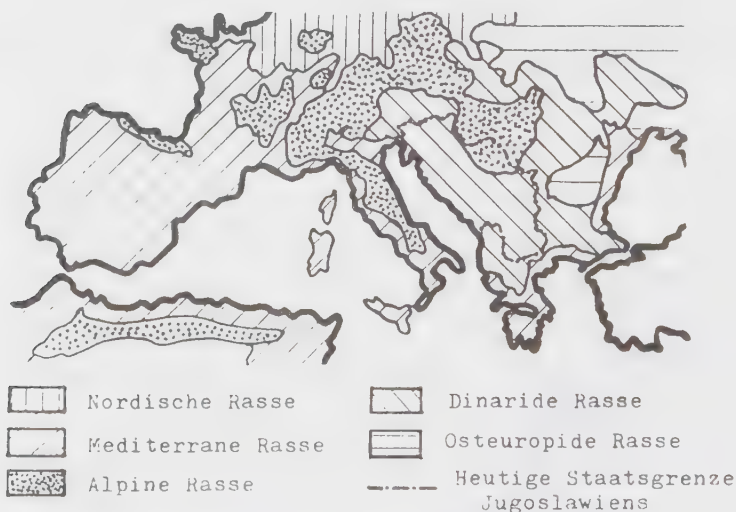


Abb. 13 : Menschenrassen im südlichen Europa
(modifiziert nach v. EICKSTEDT 1934)

Alle Probanden waren zum Zeitpunkt der Blutentnahme, die am Institut Za Sodno Medicinio der Universität Ljubljana erfolgte, wissentlich gesund.

2. Gewinnung und Aufbewahrung der Seren

Mit Monovetten wurde den Probanden aus der Armvene ca. 5 ml Blut entnommen. Durch Zentrifugieren bei 3000 Umdr./min und 15 Minuten Dauer erfolgte nach Eintreten der Gerinnung die Abtrennung des Serums (etwa 2 - 3 ml).

Das gewonnene Serum wurde in kleine, mit wasserdichten Stöpseln verschließbare Kunststoff-Probengläser abgefüllt und dann im Laborkühlschrank des Instituts bei einer Temperatur von 4°C aufbewahrt.

3. Transport und Lagerung der Serumproben bis zur Messung

Die Serumproben wurden in einem vorgekühlten Isolierbehälter zusammen mit Kühlakkus im PKW transportiert, wobei darauf geachtet wurde, daß die Temperatur während der gesamten Transportzeit zwischen 2°C und 4°C sich bewegte. Nach Ankunft in Erlangen wurden die Serumproben in einem Gefrierschrank auf -20°C tiefgefroren und bis zur Aktivitätsmessung bei dieser Temperatur aufbewahrt.

Wie OMURO (1980) durch vergleichende Untersuchungen zeigen konnte, treten zwischen gekühltem und tiefgefrorenem Serum keine Aktivitätsunterschiede auf.

4. Messung der Paraoxonaseaktivität

Für die Messung der Paraoxonaseaktivität wurde die Methode von KRISCH (1968) angewandt, bei der die Extinktion des p-Nitrophenols bei einer Wellenlänge von 405 nm gemessen wird.

Herstellung der zur Messung verwendeten

Lösungen

0,1 m Glycin-Natronlauge-Puffer (pH 11,2)

3,784 g Glycin und 2,945 g NaCl abwiegen, etwa 850 - 900 ml Aqua bidest. zugeben und solange rühren, bis das Glycin gelöst ist.

pH mit 1 n NaOH auf 11,2 einstellen und die Lösung mit Aqua bidest. auf 1 l auffüllen.

Tris-Puffer (pH 8 bei 20°C)

12,114 g TRIS (=Tris-hydroxymethyl-aminomethan) abwiegen, etwa 850 - 900 ml Aqua bidest. zugeben und ständig bis zur vollständigen Lösung des Tris rühren.

pH mit 1 n HCl auf pH 8,0 bei 20°C einstellen und auf 1 l mit Aqua bidest. auffüllen.

E 600 - Stammlösung

0,26 ml E 600 (Paraoxon) in 100 ml Trispuffer mit pH 8,0 geben und etwa 5 - 10 Minuten kräftig schütteln (Rüttelplatte, Mischgerät), bis keine E 600 Tropfen mehr sichtbar sind.

E 600 - Gebrauchslösung

Zum Gebrauch wird die E 600 - Stammlösung jeweils auf ein Verhältnis von 1:5 mit Aqua bidest. verdünnt (z. B. 10 ml Stammlösung + 40 ml Aqua bidest.).

Serumverdünnung

Das Serum wird zur Aktivitätsmessung mit 0,9 %iger Kochsalzlösung verdünnt (z. B. 1 ml Serum + 4 ml 0,9 % ige Kochsalzlösung).

Zur Messung werden die benötigten Lösungen vorher im Wasserbad auf 25°C gebracht.

Ansatz

3,3 ml Glycin-Natronlauge-Puffer (pH 11,2)
0,5 ml 1:5 verdünntes Serum und
1.0 ml E 600 Gebrauchslösung
werden in ein Reagenzglas pipettiert.

Messung

Die Lösung des Reagenzglases wird etwa 15 Sekunden auf einer Rüttelplatte gut durchmischt, dann ein Teil in eine Meßküvette gefüllt und sofort in den Strahlengang des Photometers gebracht. Die erste Messung (E_1 bei 405 nm und $t=25^{\circ}\text{C}$) erfolgt also 30 Sekunden nach Einpipettieren der E 600 Gebrauchslösung.

Als zweite Messung (E_2) wird nach Ablauf von 180 Sekunden die Extinktion erneut abgelesen. Zur Auswertung wurde nun die Differenz $E_2 - E_1$ herangezogen, von welcher allerdings noch der sogenannte Leerwert (Meßwert mit 0,9 %iger Kochsalzlösung anstelle des Serums) subtrahiert wird.

Vor Beginn der täglichen Messungen wurde mit Hilfe eines Testserums, dessen Paraoxonaseaktivität bekannt war, eine Richtigkeitskontrolle durchgeführt, um gegebenenfalls nicht mehr verwendbare Lösungen zu verwerfen.

Berechnung

Für die Berechnung der Aktivität wird der molare Extinktionskoeffizient von p-Nitrophenol (in Glycin-NaOH-Puffer pH 11,2) bei einer Wellenlänge von 405 nm mit $18,05 \times 10^6 \text{ cm}^2 \text{ Mol}^{-1}$ zugrunde gelegt. (10 nMol p-Nitrophenol gelöst in 1 ml hätten also eine Extinktion von 0,1805 bei 405 nm und einer Küvettschichtdicke von 1 cm)

Weiter ist die Serumverdünnung (Umrechnung auf ml Serum durch Multiplikation mit 10), die Meßzeit in Sekunden (Umrechnung auf 1 Minute durch Division mit 2,5) und das Ansatzvolumen von 4,8 ml (also Multiplikation mit 4,8) zu beachten.

Die Aktivität läßt sich also nach folgender Formel errechnen:

$$\begin{aligned}\text{Aktivität} &= \frac{E \times 10 \times 4,8 \times 10}{0,1805 \times 2,5} \\ &= E \times 1063 \text{ (U/l)}\end{aligned}$$

5. Ergebnisse

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der Aktivitätsbestimmung der Serumparaoxonase nach der Methode von KRISCH (1968) aller 154 jugoslawischen Probanden geordnet nach steigender Aktivität angegeben. Außerdem enthält sie das Alter und Geschlecht der Probanden.

Tab. 1 Aktivität der Serum-Paraoxonase bei 154 jugoslawischen Probanden, geordnet nach steigender Aktivität

Lfd. Nr.	Name	Alter	Geschlecht	Aktivität (U/l Serum)
1	Z.S.	27	f	28,70
2	L.S.	40	m	35,08
3	A.J.	50	m	41,46
4	Z.V.	28	f	43,58
5	S.M.	24	m	44,65
6	J.A.	33	m	45,71
7	S.A.	24	m	45,71
8	S.A.	50	f	46,77
9	J.M.	27	m	47,84
10	R.R.	35	m	48,90
11	B.V.	27	m	49,96
12	S.V.	44	m	51,02
13	R.V.	25	f	52,09
14	H.M.	52	m	52,09
15	M.M.	25	f	52,09
16	J.M.	40	f	53,15
17	M.M.	28	m	53,15
18	V.V.	42	f	54,21
19	K.H.	27	f	54,21
20	B.T.	30	f	55,28
21	C.A.	32	f	55,28
22	S.A.	39	m	56,34
23	I.H.	27	m	56,34
24	M.F.	23	m	56,34
25	M.J.	36	f	56,34
26	K.V.	28	f	56,34
27	O.A.	25	f	58,47
28	K.O.	26	f	58,47
29	B.D.	26	f	58,47
30	R.M.	42	f	59,53

Lfd. Nr.	Name	Alter	Geschlecht	Aktivität (U/l Serum)
31	A.I.	18	m	59,53
32	T.S.	41	m	60,59
33	V.V.	27	m	60,59
34	K.A.	35	m	61,65
35	B.S.	30	m	62,72
36	J.F.	44	m	63,78
37	D.B.	28	m	63,78
38	P.M.	21	f	63,78
39	K.J.	25	m	64,84
40	P.M.	26	m	64,84
41	S.K.	33	f	65,91
42	P.A.	28	m	65,91
43	T.J.	32	m	66,97
44	C.T.	39	m	66,97
45	K.J.	45	m	68,03
46	O.F.	25	m	68,03
47	M.M.	31	m	68,03
48	S.D.	25	f	69,10
49	K.S.	39	m	69,10
50	H.J.	22	m	69,10
51	B.F.	20	m	69,10
52	H.B.	20	m	70,16
53	P.G.	25	m	70,16
54	M.G.	32	m	70,16
55	S.F.	25	m	70,16
56	B.M.	27	m	70,16
57	M.E.	26	m	71,22
58	R.J.	28	m	72,28
59	B.N.	26	f	72,28
60	C.T.	33	m	72,28
61	S.S.	17	m	72,28

Lfd. Nr.	Name	Alter	Geschlecht	Aktivität (U/l Serum)
62	N.V.	23	f	73,35
63	Z.D.	24	m	76,54
64	J.J.	44	f	77,60
65	S.S.	27	f	77,60
66	K.J.	30	m	77,60
67	B.V.	37	f	77,60
68	L.B.	26	m	78,66
69	G.L.	24	m	78,66
70	T.Z.	25	f	78,66
71	K.A.	40	m	78,66
72	K.J.	28	m	79,73
73	J.V.	28	m	79,73
74	K-V.B.	26	f	80,79
75	M.A.	28	f	81,85
76	L.N.	22	f	81,85
77	R.D.	26	f	81,85
78	G.P.	29	m	82,99
79	O.R.	22	f	83,98
80	B.M.	43	m	83,98
81	B.A.	38	f	83,98
82	S.L.	25	m	89,29
83	G.I.	25	m	89,29
84	T.B.	27	f	94,61
85	P.U.	27	m	94,61
86	C.L.	25	f	95,67
87	E.T.	26	f	121,18
88	Z.R.	22	m	122,25
89	P.M.	39	m	135,00
90	Z.M.	31	f	140,32
91	S.P.	42	f	146,69
92	S.D.	28	m	152,01

Lfd. Nr.	Name	Alter	Geschlecht	Aktivität (U/l Serum)
93	P.V.	36	f	156,26
94	J.M.	41	f	161,58
95	S.B.	25	f	162,64
96	F.P.	27	m	166,89
97	C.Z.	26	f	167,95
98	G.M.	44	f	172,21
99	K.J.	30	m	173,27
100	T.K.	36	f	174,33
101	R.V.	48	f	174,33
102	G-M.V.	26	f	177,52
103	F.J.	29	m	179,65
104	J.M.	32	m	195,59
105	O.A.	41	m	196,66
106	D.I.	25	m	201,97
107	G.J.	37	f	203,03
108	S.M.	23	m	204,10
109	V.R.	27	m	204,10
110	T.A.	38	m	207,29
111	M.A.	40	m	210,47
112	B.N.	39	m	211,54
113	P.V.	27	m	218,98
114	P.A.	24	m	220,04
115	M.A.	34	f	221,10
116	P.J.	38	m	223,23
117	G.M.	52	f	227,48
118	K.S.	31	m	229,61
119	K.A.	45	m	230,67
120	C.M.	28	f	230,67
121	S.R.	36	f	231,73
122	D.O.	26	m	238,11
123	P.L.	27	m	240,24

Lfd. Nr.	Name	Alter	Geschlecht	Aktivität (U/l Serum)
124	P.J.	38	m	244,49
125	S.M.	29	f	244,49
126	R.M.	48	f	251,93
127	R.M.	37	f	252,99
128	B.J.	25	f	254,06
129	S.A.	17	f	254,06
130	S.B.	25	f	257,25
131	H.C.	42	m	258,31
132	T.S.	37	f	258,31
133	K.I.	43	f	260,44
134	M.A.	26	m	262,56
135	B.M.	29	f	274,25
136	P.V.	26	f	280,63
137	B.D.	25	f	284,88
138	D.A.	44	m	288,07
139	G-R.L.	25	f	289,14
140	S.A.	38	m	291,26
141	O.A.	38	m	297,64
142	F.J.	25	m	328,47
143	P.U.	25	m	331,66
144	Z.A.	24	m	338,03
145	P.N.	25	f	339,10
146	G.B.	26	m	357,17
147	K.J.	26	m	372,05
148	H.S.	31	f	385,87
149	S.A.	18	f	395,44
150	C.M.	29	f	405,00
151	K.B.	32	m	409,26
152	I.S.	26	f	442,21
153	G.M.	48	m	442,21
154	R.I.	29	m	463,47

IV. STATISTISCHE AUSWERTUNG DER MESSWERTE

1. Erfassung der Daten

Das untersuchte jugoslawische, genauer slowenische Kollektiv umfaßt 154 nicht miteinander verwandte Einzelpersonen im Alter von 17 bis 55 Jahren, die zum Zeitpunkt der Blutentnahme wesentlich gesund waren. Von den 154 Probanden sind 88 männlichen und 66 weiblichen Geschlechts.

a. Beschreibung der verwendeten Unterprogramme

des Programmpakets STATSYS

Alle Daten der Probanden wurden auf Lochkarten übertragen und mit Hilfe eines Computers des medizinischen Fachbereichsrechners der Universität Erlangen-Nürnberg ausgewertet. Dabei fand das Programmpaket STATSYS (Victor et al., 1973) mit folgenden Unterprogrammen Anwendung:

P 020: Berechnung von Mittelwert, Minimum, Maximum, Fallzahl, Standardabweichung und Schiefe der Verteilung der Parameter Alter und Paraoxonase-Gesamtaktivität, sowohl für das Gesamtkollektiv, als auch für Männer und Frauen getrennt.

P 022 : Berechnung der Klassenhäufigkeiten in Tabellenform und Erstellung von Histogrammen des Alters und der Paraoxonase-Gesamtaktivität für das Gesamtkollektiv, als auch für Männer und Frauen getrennt.

P 030: Berechnung des linearen Regressions- und Korrelationskoeffizienten zwischen Alter und Paraoxonase-Gesamtaktivität für die untersuchten Männer, Frauen und das Gesamtkollektiv.

Zusätzlich führt das Programm einen Test für den jeweiligen Korrelationskoeffizienten durch (Nullhypothese $r=0$)

P 100: Rangtest nach WILCOXON-MANN-WHITNEY für unverbundene Stichproben zur Überprüfung auf eine Geschlechtsabhängigkeit der Paraoxonaseaktivität.

Außerdem wurden mit Hilfe eines Plot-Programmes von HOMMEL (1978) Korrelationsdiagramme für Männer, Frauen und das Gesamtkollektiv erstellt.

2. Auswertung der Daten und Darstellung der Ergebnisse

a. Tabellarische Zusammenstellung der Verteilungsparameter

Die durch das Unterprogramm P 020 erhaltenen Verteilungsparameter für die Paraoxonaseaktivität sowie für das Probandenalter sind in Tabelle 2 zunächst für alle Probanden, sodann für Männer und Frauen getrennt, wiedergegeben.

Tab. 2: Verteilungsparameter für die Paraoxonaseaktivität

Paraoxonaseaktivität (U/l Serum)					
Gruppe	Fall- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichg.	Minimal- wert	Maximal- wert
Alle Probanden	154	146,27	106,07	28,70	463,47
Männer	88	140,26	106,41	35,08	463,47
Frauen	66	154,28	105,88	28,70	442,21

Tab. 3: Lebensalter (Jahre) als Verteilungsparameter

Alter (Jahre)					
Gruppe	Fall- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichg.	Minimal- wert	Maximal- wert
Alle Probanden	154	30,92	7,85	17	55
Männer	88	30,84	7,74	17	55
Frauen	66	31,02	8,04	17	55

b. Altersverteilung der Probanden

In Abb. 14 - 16 ist die Altersverteilung der Probanden, wiederum zunächst für das gesamte Kollektiv, sodann für Männer und Frauen getrennt, dargestellt.

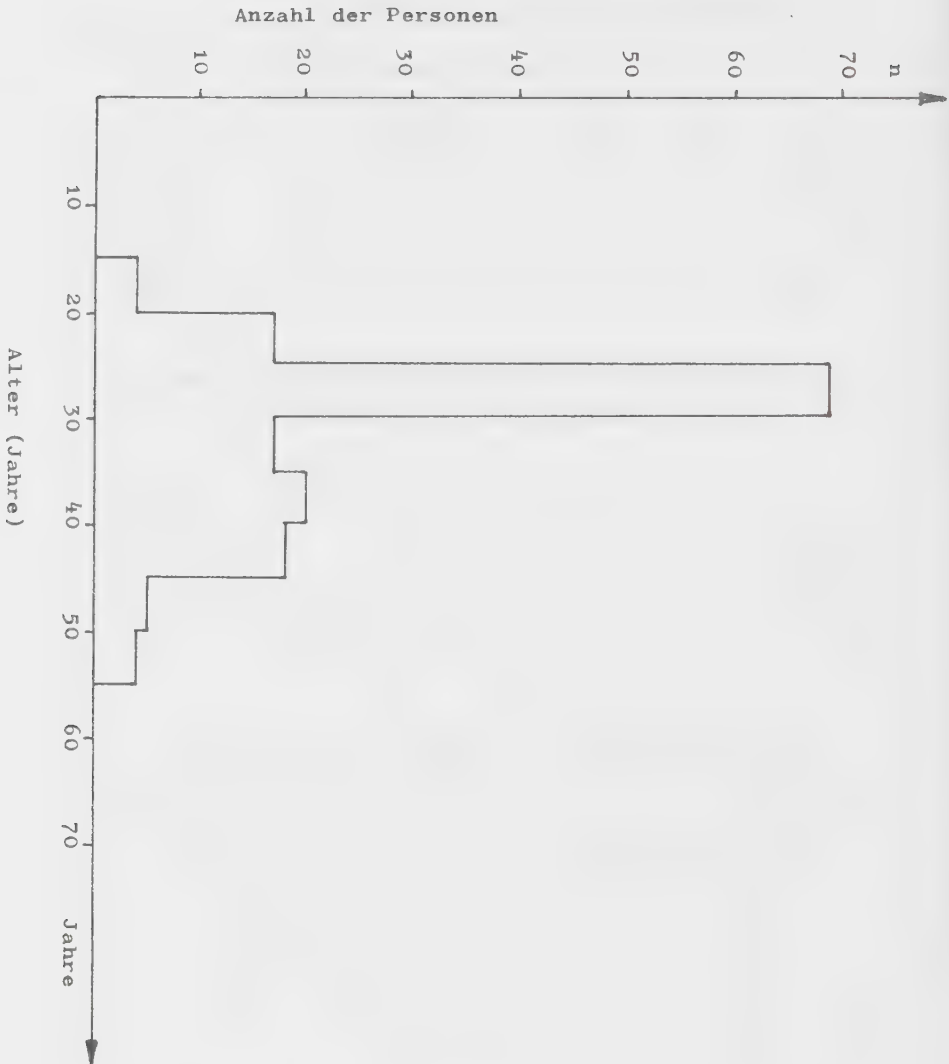


Abb. 14: Altersverteilung des gesamten Kollektivs
von 154 Jugoslawen

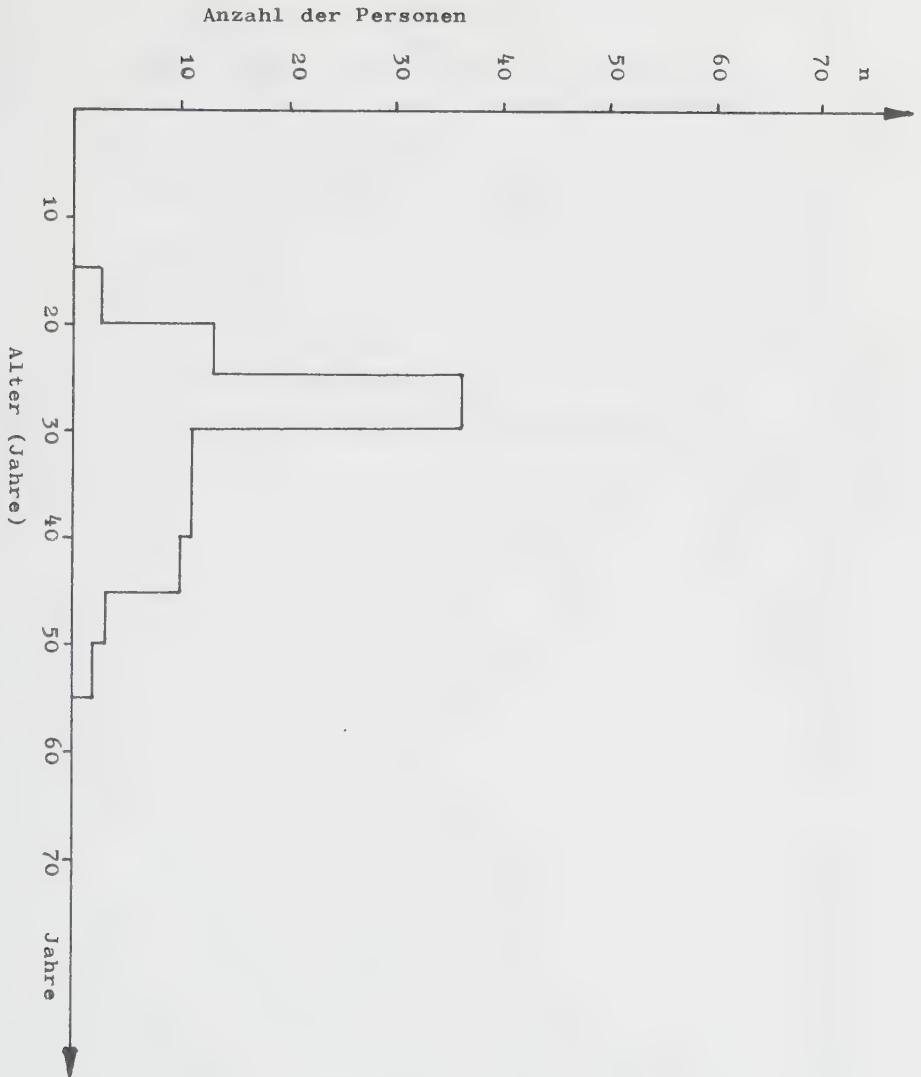


Abb. 15: Altersverteilung der 88 männlichen jugoslawischen Probanden

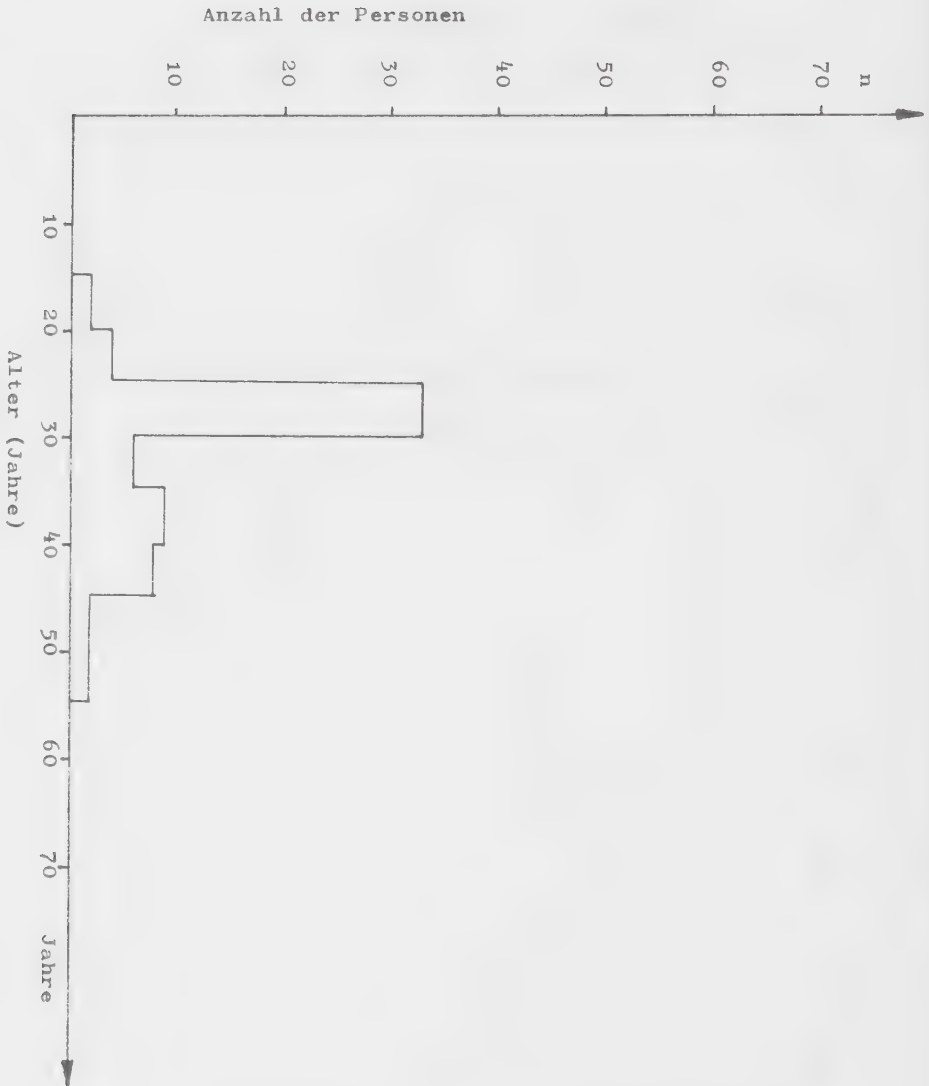


Abb. 16: Altersverteilung der 66 weiblichen jugoslawischen Probanden

c. Graphische Darstellung der erhaltenen

Paraoxonaseaktivität

Mit Hilfe des STATSYS-Unterprogrammes P 022 wurden die Paraoxonaseaktivitäten aller 154 jugoslawischen Probanden zuerst für das Gesamtkollektiv, dann für die 88 männlichen und für die 66 weiblichen Probanden jeweils in einem Histogramm dargestellt. Es wurde dabei für die Einteilung der Abszisse eine Klassenbreite von 20 U/l Serum gewählt.

(Abb. 17 - 19)

Abb. 17: Verteilung der Paraoxonase-Aktivität bei
154 jugoslawischen Probanden (Gesamtkollektiv)

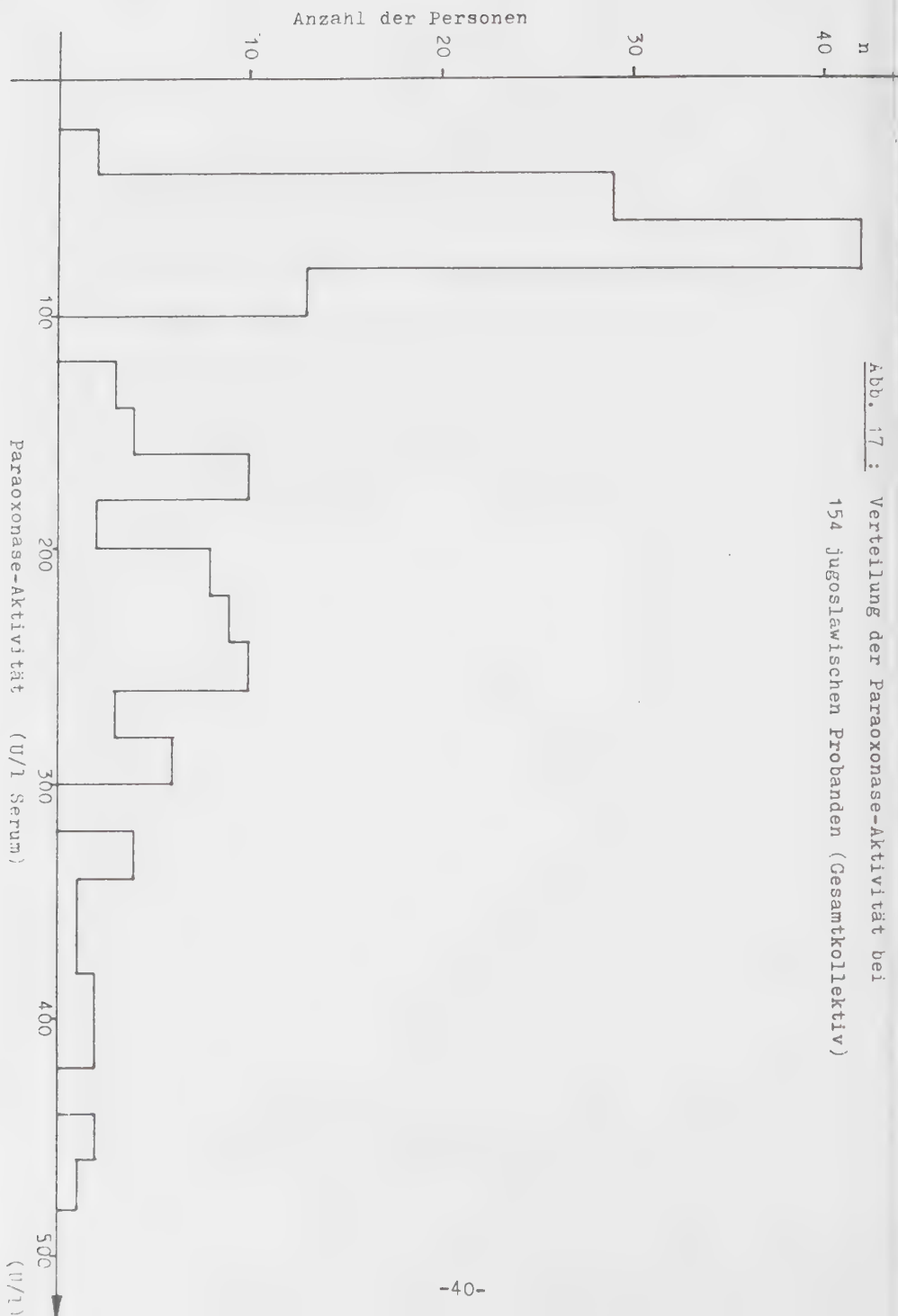


Abb. 18: Verteilung der Paraoxonase-Aktivität bei
88 männlichen jugoslawischen Probanden

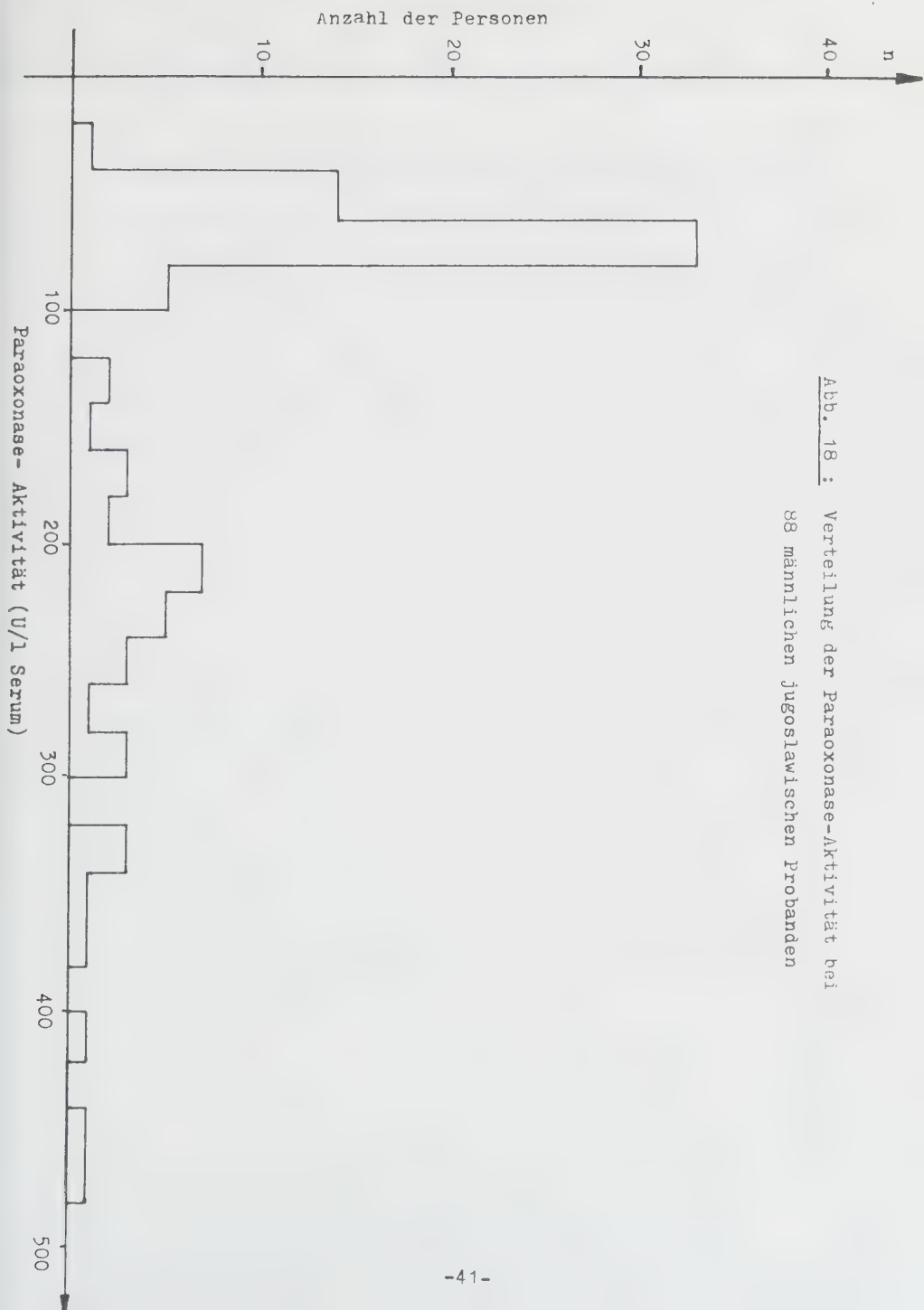
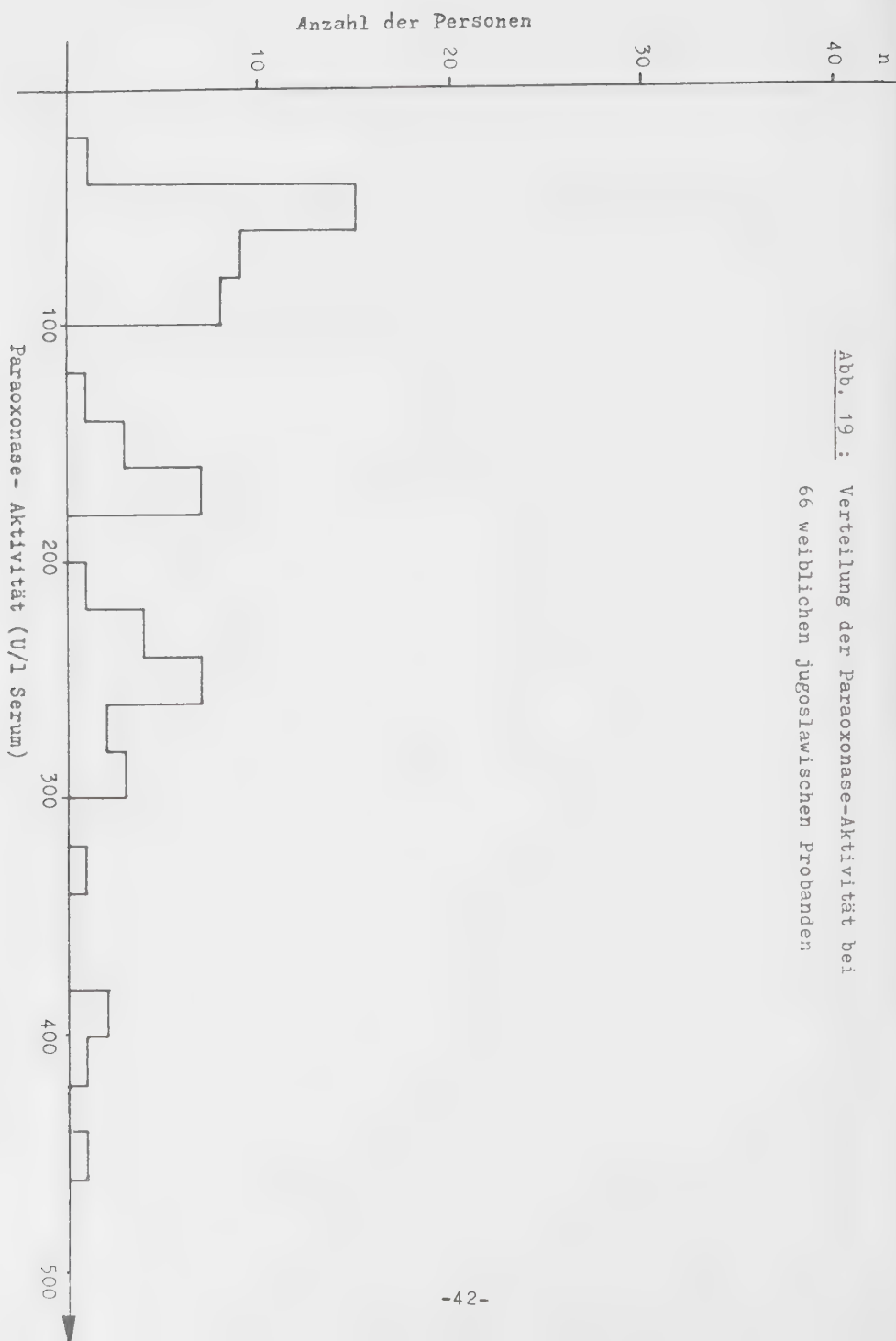


Abb. 19 : Verteilung der Paraoxonase-Aktivität bei
66 weiblichen jugoslawischen Probanden



d. Prüfung auf eine Geschlechtsabhängigkeit der Paraoxonaseaktivität

Wie aus den Altersverteilungen (Abb. 14 - 16) und Tabelle 2 hervorgeht, bestehen zwischen Männern und Frauen keine großen Unterschiede in Bezug auf das Probandenalter, so daß eine Prüfung auf eine Geschlechtsabhängigkeit der Paraoxonase ohne Rücksicht auf das Alter versucht werden konnte.

Zur Prüfung einer Geschlechtsabhängigkeit der Paraoxonaseaktivität wurde der WILCOXON-MANN-WHITNEY-Rangtest für unverbundene Stichproben mit Hilfe des STATSYS-Unterprogrammes P 100 durchgeführt. Hierbei wird geprüft, ob zwei Stichproben der gleichen Grundgesamtheit entstammen, d.h., die Verteilung der Aktivitätswerte in den beiden unverbundenen Stichproben wird unter der H_0 -Hypothese als gleich angenommen.

Der Test erbrachte, daß eine Geschlechtsabhängigkeit der Paraoxonaseaktivität verneint werden muß. Es besteht also kein grundsätzlicher Aktivitätsunterschied zwischen den zwei Gruppen von Männern und Frauen, da die H_0 -Hypothese mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ nicht abgelehnt werden kann.

e. Korrelationsuntersuchung zwischen Probandenalter
und Paraoxonaseaktivität

Zur Untersuchung, ob zwischen dem Probandenalter und der Paraoxonaseaktivität eine lineare Beziehung besteht, wurde eine Korrelationsberechnung für alle 154 jugoslawischen Probanden durchgeführt (STATSYS-Unterprogramm P 030). Es ergab sich ein Korrelationskoeffizient von $r = +0,0471$. Für die Korrelation zwischen der Paraoxonaseaktivität und dem Probandenalter bei den 88 männlichen und 66 weiblichen Probanden wurden als Korrelationskoeffizienten $r = +0,1083$ und $r = -0,0338$ ermittelt.

Der Test des Korrelationskoeffizienten gegen Null zeigte, daß der Korrelationskoeffizient für alle drei Kollektive (Männer, Frauen und gesamt) nicht signifikant von Null verschieden ist. Dies veranschaulichen auch die Streudiagramme Abb. 20 - 22.

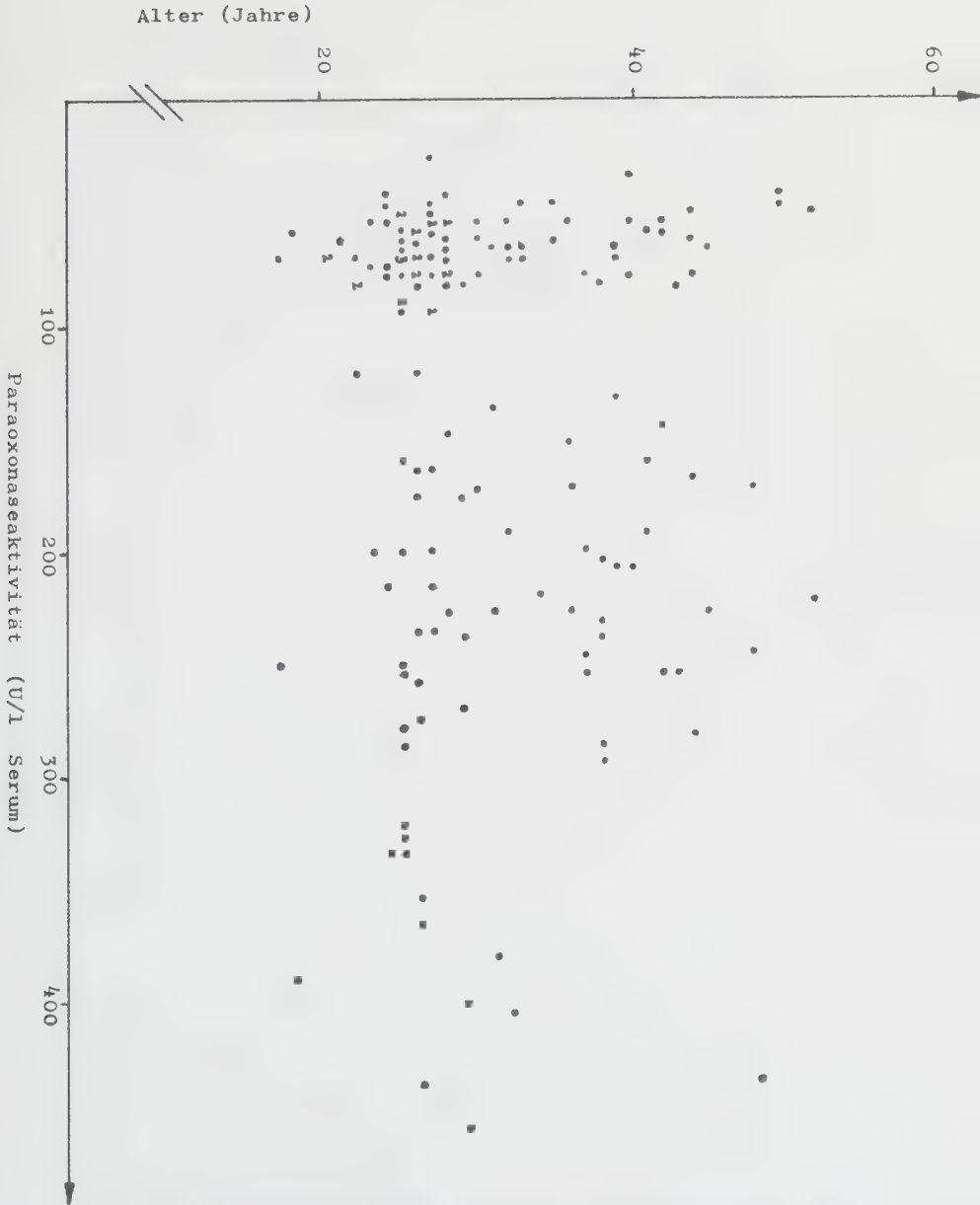


Abb. 20: Streuungsdiagramm zwischen Paraaxonaseaktivität und Alter bei 154 jugoslawischen Probanden, Korrelationskoeffizient $r = 0,0471$

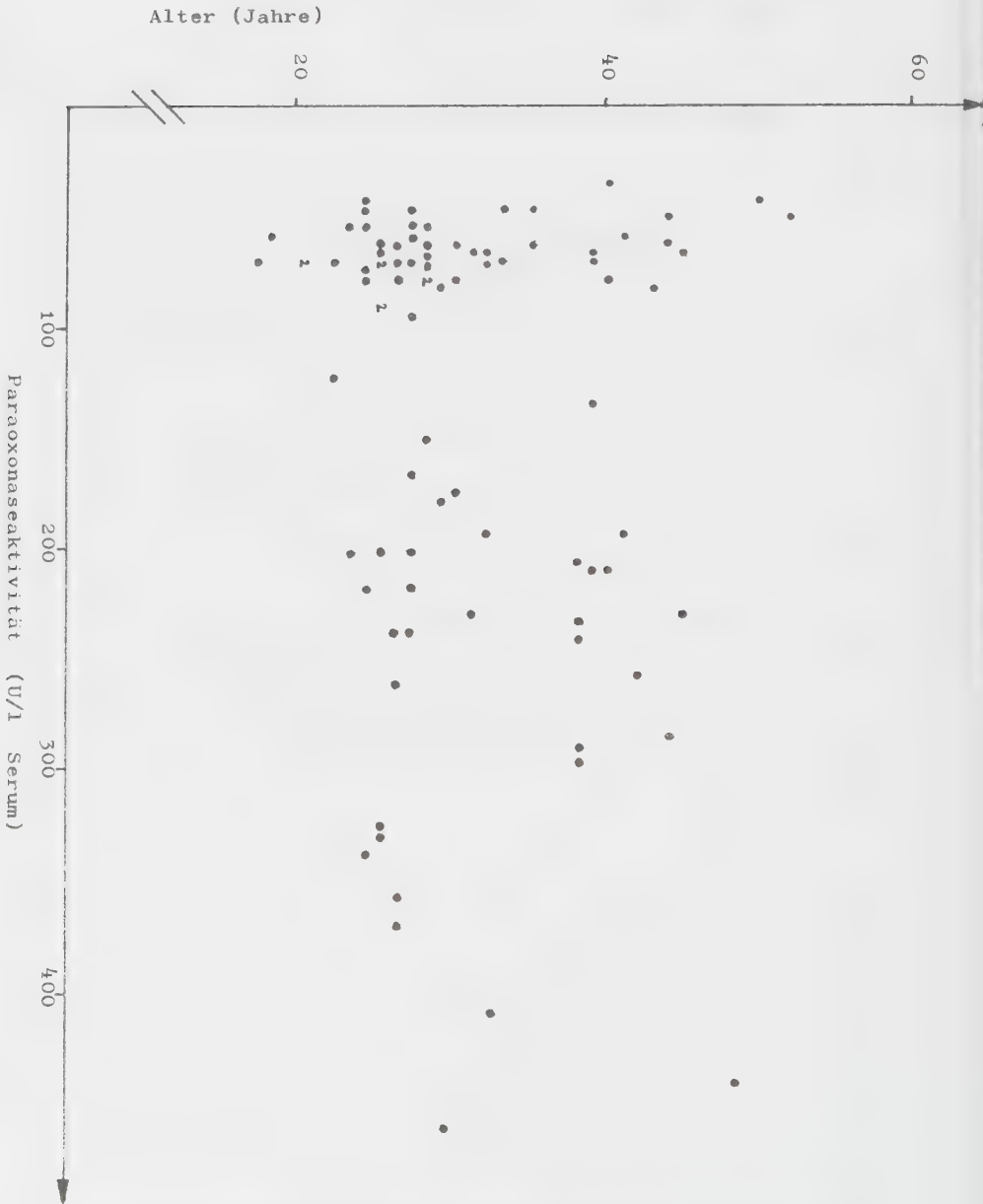


Abb. 21: Streuungsdiagramm zwischen Paraoxonaseaktivität und Alter bei 88 männlichen jugoslawischen Probanden, Korrelationskoeffizient $r = 0,1083$

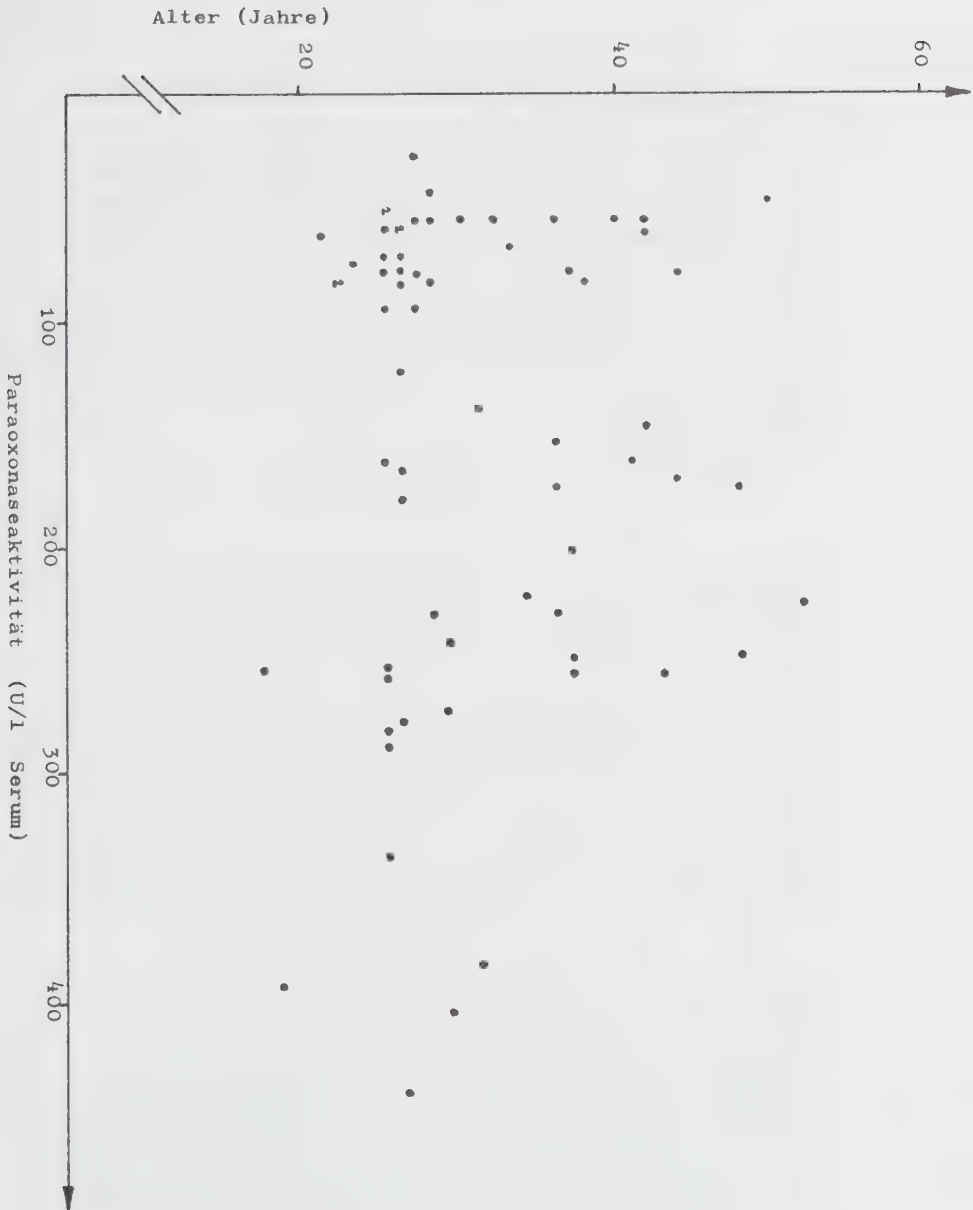


Abb. 22: Streuungsdiagramm zwischen Paraaxonaseaktivität und Alter bei 66 weiblichen jugoslawischen Probanden, $r = 0,0338$

V. DISKUSSION

Die mittels Anti-ChE-Technik vorgenommenen Messungen der Serumparaoxonaseaktivität an fast 800 nicht blutsverwandten westdeutschen Probanden und die statistische Auswertung der Ergebnisse von 100 Familien mit 180 Kindern hatten als Ergebnis eine dreigipflige Verteilungskurve der Paraoxonaseaktivität mit folgender prozentualer Aufteilung erbracht:

57,9 % niedrige Aktivität

36,1 % mittlere Aktivität

6,0 % hohe Aktivität

Außerdem zeigte sich, daß dieser Serumparaoxonase-Polymorphismus allem Anschein nach einem Zwei-Allele-Modell mit intermediärem, nicht geschlechtsgebundenen Erbgang folgt, wobei auch die Hardy-Weinberg-Regel exakt erfüllt ist (GELDMACHER -v.MALLINCKRODT et al. 1979). Bereits 1969 konnten durch GELDMACHER -v.MALLINCKRODT et al. (1969 und 1973) bei einem westdeutschen Kollektiv folgende Werte als Gruppengrenzen festgelegt werden:

bis 189 U/l niedrige Aktivität

190-350 U/l mittlere Aktivität

über 350 U/l hohe Aktivität.

Im Gegensatz dazu hatten KRISCH (1968) bei seinem Kollektiv (n = 50) und PLAYFER et al. (1976) bei ihrem britischen Kollektiv (n = 190) eine bimodale Verteilung der Serumparaoxonase gefunden, wobei die Hardy-Weinberg-

Regel ebenfalls erfüllt ist. Durch weitere Untersuchungen von PLAYFER et al. (1976) an anderen ethnischen Gruppen konnte nur bei einem indischen Kollektiv ($n = 70$) eine ähnliche bimodale Verteilung wie die des britischen Kollektivs ermittelt werden.

Demgegenüber ergab sich bei zwei afrikanischen Probandengruppen, nämlich Kenianern ($n = 28$) und Nigerianern ($n = 178$) eine kräftige Ausprägung bei hohen Aktivitätswerten, wohingegen bei einem chinesischen bzw. malayischen Kollektiv ($n = 249$ bzw. $n = 71$) mehr die mittleren Aktivitätswerte überwogen.

Die von OMURO (1980) bei japanischen Probanden ($n = 512$) ermittelten Aktivitätswerte zeigten ebenfalls eine überwiegende Besetzung der Gruppe mit mittlerer Aktivität. Aktivitätsmessungen an einem spanischen Kollektiv ($n = 169$) durch LOIKA (1982) brachten ein dreigipfliges Verteilungsbild, das ziemliche Ähnlichkeit mit dem von ZECH und ZÜRCHER (1974) und von GELDMACHER -v.MALLINCKRODT et al. (1979) beschriebenen Verteilungsmuster erbrachte. Als Gruppengrenzen ergaben sich:

- bis 189 U/l niedrige Aktivität (85,8% d. Prob.)
- 190-300 U/l mittlere Aktivität (11,8% d. Prob.)
- über 300 U/l hohe Aktivität (2,4 % d. Probanden)

Die zweite Gruppengrenze liegt dabei um 50 U/l niedriger als bei der von GELDMACHER -v.MALLINCKRODT et al. (1973) vorgeschlagenen Grenze.

Das in Abbildung 23 in einem Histogramm dargestellte Verteilungsbild der Paraoxonaseaktivität bei 154 jugoslawischen, genauer slowenischen, nicht miteinander verwandten Probanden zeigt eine starke Ähnlichkeit zu demjenigen, das von GELDMACHER -v.MALLINCKRODT und DUMBACH (1976) und (1979) beschrieben wurde (Vergl. Abb. 3).

Als Gruppengrenzen ergeben sich aus dem Histogramm:

bis 100 U/l niedrige Aktivität

101-350 U/l mittlere Aktivität

über 350 U/l hohe Aktivität

Die erste Gruppengrenze liegt um 90 U/l niedriger als die erste Gruppengrenze, die GELDMACHER -v.MALLINCKRODT et al. (1973) für ein westdeutsches Kollektiv angegeben haben.

Bei einer Aufteilung der jugoslawischen Probanden entsprechend ihrer Paraoxonaseaktivität auf diese Gruppen ergibt sich folgendes Bild:

86 Personen mit niedriger Aktivität (= 55,8 %)

59 Personen mit mittlerer Aktivität (= 38,3 %)

9 Personen mit hoher Aktivität (= 5,8 %)

Es sind also Personen mit hoher Aktivität relativ selten, während Personen mit mittlerer Aktivität und ganz besonders Personen mit niedriger Aktivität überwiegen. Diese prozentuale Verteilung stimmt ziemlich gut mit der von GELDMACHER -v.MALLINCKRODT et al. (1976) bzw. (1979) gefundenen überein.

Bei der Überprüfung der ermittelten Werte mit Hilfe der

Hardy-Weinberg-Regel ergibt sich folgendes:

Unter der Annahme einer Kodominanz für zwei Gene 'p' und 'q' ergibt sich für die Häufigkeit des Gens 'p':

$$p = 0,558 + \frac{0,383}{2} = 0,750 \quad \text{und}$$

für die Häufigkeit des Gens 'q':

$$q = 1 - 0,750 = 0,250$$

Daraus lassen sich als Erwartungswerte für die Aktivitätsgruppen folgende Werte errechnen:

$$p^2 = 0,563 \quad \text{d.h.} \quad 56,3 \% \text{ niedrige Aktivität}$$

$$2pq = 0,375 \quad \text{d.h.} \quad 37,5 \% \text{ mittlere Aktivität}$$

$$q^2 = 0,063 \quad \text{d.h.} \quad 6,3 \% \text{ hohe Aktivität}$$

Vergleicht man die errechneten Werte mit den experimentell ermittelten Werten, so läßt sich eine gute Übereinstimmung konstatieren. Für die kleinen Abweichungen lassen sich als Ursache die geringen Besetzungszahlen, vor allem bei der hohen Aktivitätsgruppe, anführen. Hiervon dürfte auch der Einschnitt bei 300 - 320 U/l in der Verteilungskurve des gesamten jugoslawischen Kollektivs herrühren.

Eine Abhängigkeit der Serumparaoxonase vom Geschlecht bzw. vom Alter der Versuchspersonen läßt sich, wie weiter oben dargelegt, nicht feststellen und bestätigt damit die Ergebnisse früherer Untersuchungen von GELDMACHER -v.MALLINCKRODT et al. (1973) und (1979) und von PLAYFER et al. (1976). Eine weitere Klärung des Sachverhaltes ließe sich durch Familienuntersuchungen, die als weiterer Schritt vorgeschlagen werden, erreichen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Durch die vorliegende Arbeit konnten die Ergebnisse von GELDMACHER -v.MALLINCKRODT et al. (1973) und (1976), die einen Polymorphismus der Serumparaoxonase mit drei Aktivitätsgruppen vorschlugen, im wesentlichen bestätigt werden. Auch scheint dieser Polymorphismus genetisch bedingt zu sein und einem intermediärem Erbgang zu folgen. Die als Gruppengrenzen vorgeschlagenen 190 U/l und 350 U/l ließen sich nur bei 350 U/l bestätigen, während sich als niedrigere Gruppengrenze 100 U/l ergab.

Eine Geschlechtsabhängigkeit der Paraoxonaseaktivität konnte, wie in allen bisherigen Untersuchungen, nicht signifikant nachgewiesen werden.

Auch muß ein Einfluß des Alters der Probanden auf die Paraoxonaseaktivität bei dem untersuchten Kollektiv verneint werden.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, daß die bisher ermittelten Ergebnisse für europäische Probandengruppen sich auch auf das untersuchte jugoslawische, genauer slowenische Kollektiv übertragen lassen.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALDRIDGE, W.N.:

Serumesterases. 1. Two types of esterases (A and B) hydrolysing p-nitrophenol acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination.

Biochem. J. 53, 110 (1953a)

2. ALDRIDGE, W.N.:

Serumesterases. 2. An enzyme hydrolysing diethyl-p-nitrophenyl phosphate (E 600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera.

Biochem. J. 53, 117 (1953b)

3. AUGUSTINSSON, K.-B.:

The enzymic hydrolysis of organophosphorus compounds.

Biochem. Biophys. Acta 13, 303 (1954)

4. BRAUN, W., DÖNHARDT, A.:

Vergiftungsregister

Thieme, Stuttgart 1975

5. BÜSCHENFELD, H.:

Jugoslawien

Ernst Klett, Stuttgart 1981

6. DUMBACH, J.:
Statistische Analyse zur Genetik der menschlichen
Serumparaoxonase (EC 3.1.1.2.)
Dissertation Erlangen 1976
7. EICKSTEDT, E. Frh.v.:
Rassenkunde der Menschheit.
Stuttgart, 1934
8. FRIEDBERG, K.D., ERDMANN, W.D.:
Spontane Reaktivierung der durch Alkylphosphate
(Paraoxon, Systox, Isosystox) blockierten
Cholinesterase in vitro.
Arch. exp. Path. Pharmacol. 237, 1 (1959)
9. FORTH, W., HENSCHLER, D., RUMMEL, W.:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
Bibliographisches Institut, Mannheim 1975
10. GELDMACHER v. MALLINCKRODT, M., RABAST, U.,
LINDORF, H.H.:
Unterschiedliche Reaktion menschlicher Serum-Cholin-
esterasen mit E 600 (O,O-Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-
phosphat).
Arch. Toxikol. 25, 223 (1969)

11. GELDMACHER v. MALLINCKRODT, M., BAUMGARTNER, W.,
PÉTÉNYI, M., BURGIS, H., LINDORF, H.H., METZNER, H.:
Korrelation zwischen der unterschiedlichen Vergiftbarkeit der Serumcholinesterase durch E 600 und der Aktivität des E 600 spaltenden Enzymsystems in menschlichen Seren.
Z. Physiol. Chem. 353, 217 (1972)
12. GELDMACHER v. MALLINCKRODT, M., LINDORF, H.H.,
PÉTÉNYI, M., FLÜGEL, M., FISCHER, Th., HILLER, Th.:
Genetisch determinierter Polymorphismus der menschlichen Serum- Paraoxonase (EC 3.1.1.2.).
Humangenetik 17, 331 (1973)
13. GELDMACHER v. MALLINCKRODT, M., HOMMEL, G., DUMBACH, J.:
On the genetics of the human serum paraoxonase
(EC 3.1.1.2.)
Hum. Genet. 50, 313 (1979)
14. GLOWATZKI, G.:
Die Rassen des Menschen
Francksche Verlagshandlung, Stuttgart 1976

15. GROB, D.:

The administration of di-isopropylfluorophosphate (DFP) to man. Effects on plasma and erythrocyte cholinesterase; general systemic effects; use in study of hepatic function and erythropoiesis; and properties of plasma cholinesterase.

Bulletin John Hopkins Hospital 81, 217 (1947)

16. GROTHUSEN, K.-G.:

Jugoslawien (Südosteuropa-Handbuch; Bd. 1)

Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen 1975

17. HOMMEL, G.:

PLOT-Computerprogramm zur Darstellung von Korrelationsdiagrammen.

Erlangen 1976

18. KOELLE, G.B.:

Cholinesterase and anticholinesterase agents.

Handbuch der experimentellen Pharmakologie,

Ergänzungswerk.

Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963

19. KRISCH, K.:

Enzymatische Hydrolyse von Diäthyl-p-nitrophenylphosphat durch menschliches Serum.

Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 6, 41 (1968)

20. LOIKA, J.:

Polymorphismus der Serumparaoxonase in Spanien
Dissertation Erlangen 1982

21. MAIN, A.R.:

The purification of the enzyme hydrolysing diethyl-
p-nitrophenyl phosphate (paraoxon) in sheep serum.
Biochem. J. 74, 10 (1960a)

22. MAIN, A.R.:

The differentiation of the A-type esterases in
sheep serum.
Biochem. J. 75, 188 (1960b)

23. MOESCHLIN, S.:

Klinik und Therapie der Vergiftungen.
Thieme, Stuttgart 1980

24. NEAL, R.A.:

Enzymatic mechanism of metabolism of the phosphoro-
thioate insecticides.
Arch. Intern. Med. 128, 118 (1971)

25. OMURO, O.:

Serum-Paraoxonase-Polymorphismus in Japan.
Dissertation Erlangen 1980

26. PLAYFER, J.R., EZE, L.C., BULLEN, M.F., EVANS, D.A.P.:
Genetic polymorphism and interethnic variability
of plasma paraoxonase activity.
J. Med. Gen. 13, 337 (1976)
27. POORE, R.E., NEAL, R.A.:
Evidence for extrahepatic metabolism of parathion.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 23, 759 (1972)
28. ROSENBAUER, H.:
EDTA-stabile Serum-Paraoxonaseaktivität bei einem
jugoslawischen Kollektiv aus Ljubljana.
Dissertation in Vorbereitung
29. SCHRADER, G.:
Chlorthion: Ein wenig giftiges Insektizid aus der
Reihe der Thiophosphorsäureester.
Angewandte Chemie 66, 265 (1954)
30. VICTOR, N., HÖRMANN, A., EDER, L.:
STATSYS-Beschreibungs- und Benutzeranleitung
Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH
München 1973

31. WALTER, E.:

Biomathematik für Mediziner

B.G. Teuber, Stuttgart 1972

32. ZECH, R., ZÜRCHER, K.:

Organophosphate splitting serum enzymes in
different mammals.

Comp. Biochem. Physiol. (B) 48, 427 (1974)

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. H.-B. WUERMELING, Vorstand des Instituts für Rechtsmedizin, für die Überlassung eines Arbeitsplatzes am Institut sowie die freundliche Übernahme des Korreferates herzlich danken.

Frau Prof. Dr. Dr. M. GELDMACHER-v.MALLINCKRODT sei für die Überlassung des Themas, die Übernahme des Referates und ihre große Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Arbeit besonders Dank gesagt.

Herrn Prof. Dr. med. et jur. Dr. h.c. J. MILCINSKI, Vorstand des Instituts Za Sodno Medicinio in Ljubljana sowie seiner Mitarbeiterin Mag. M. ZOREC-KARLOVSEC danke ich für die sehr freundliche Unterstützung bei der Blutgewinnung in Jugoslawien.

Herrn Prof. Dr. L. HORBACH vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen-Nürnberg und Herrn Dr. Th. DIEPGEN sowie Herrn Dr. C. DUHME sei für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse Dank gesagt.

Nicht zuletzt danke ich den freiwilligen jugoslawischen Blutspendern, welche die Arbeit erst ermöglichten.

LEBENS LAUF

Ich, Otto Christoph Friedrich Strößenreuther, wurde am 27. August 1948 als viertes Kind des ev.-luth. Pfarrers Otto Strößenreuther und seiner Frau Inge, geb. Schneiders, in Bamberg geboren. Von 1954 bis 1959 besuchte ich die Volksschule von Trabelsdorf, von 1959 bis 1964 das Neue Gymnasium in Bamberg, von 1964 bis 1970 das Christian-Ernst-Gymnasium in Erlangen, an welchem ich das Abitur ablegte.

Von 1970 bis 1972 studierte ich in München die Fachrichtung Maschinenbau, von 1972 bis 1976 an der Universität Erlangen-Nürnberg Mathematik/Physik und von 1976 bis 1981 das Fach Zahnmedizin, das ich im März 1982 mit dem Staatsexamen abschloß.

Die Bestallung als Zahnarzt wurde mir am 22. März 1982 erteilt.

Seit Juni 1982 arbeite ich als Assistenz Zahnarzt in einer freien Praxis.

